

Styrylderivate
von
2-Pyronen und 2-Pyridonen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch - Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Roland Gren
aus Bielitz O/S

Berlin 1968

1969

Styrylderivate
von
2-Pyronen und 2-Pyridonen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin



vorgelegt von
Roland Gren
aus Bielitz O/S
Berlin 1968

Als Dissertation angenommen am : 4. 12. 1968

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 2. 1969

Tag der Promotion: 13. MP7 1969



Berichterstatter : Prof. Dr. F. Eiden

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Hänsel

Die vorliegende Arbeit entstand in dem von
Herrn Prof. Dr. F. Eiden
geleiteten Pharmazeutischen Institut der
Freien Universität Berlin auf Anregung und
unter Leitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden.

An dieser Stelle möchte ich
Herrn Prof. Dr. F. Eiden für seine stets
wohlwollende Hilfe und seine großzügige
Unterstützung, die er meinen Studien und
dieser Arbeit zukommen ließ, herzlich
danken.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Meiner Frau und meinen Eltern

gewidmet

INHALT

	Seite
1. Einleitung	1
2. Versuche zur Darstellung von 6-Styryl- 2-pyron-Derivaten aus Dehydracetsäure	8
3. Versuche zur Darstellung von 6-Styryl- 2-pyron-Derivaten aus Triacetsäurelacton	20
4. Darstellung von 6-Styryl-2-pyridon- Derivaten	43
5. Zusammenfassung	69
6. Praktischer Teil	70

Theoretischer Teil

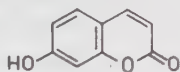
1. Einleitung

1.1. In der Natur vorkommende 2-Pyrone

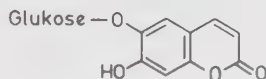
In der Natur werden häufig Substanzen angetroffen, die ein 2-Pyron- oder α -Pyron-Ringsystem enthalten. In vielen Pflanzen kommt dieser sauerstoffhaltige Heterocyclus in kondensierter, seltener in monocyclischer Form vor. Auch im Tierreich sind 2-Pyrone gefunden worden.

1.1.1.

2-Pyrone, die mit einem Benzolring kondensiert sind, werden auch als Cumarine bezeichnet. Diese Verbindungen kommen auch in Form von Hydroxy-Derivaten und in glykosidisch gebundener Form vor. Als Beispiele möchte ich Umbelliferon und Aesculin anführen.

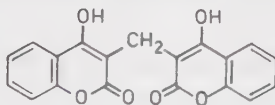


Umbelliferon



Aesculin

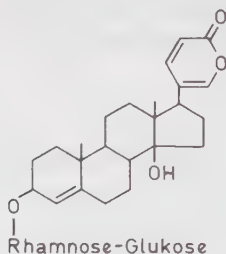
4-Hydroxycumarine haben im Arzneischatz einen wichtigen Platz eingenommen, sie werden als perorale Antikoagulantien verwendet. Vorbild für eine Reihe synthetischer Produkte war das 1941 in einer amerikanischen Kleeart gefundene Dicumarol¹⁾:



1) L.Reppel, Über natürliche Cumarine, Pharmazie 9,278(1954)
W.Karrer, Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe, Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart, 1958, S.531
F.M.Dean, Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds, Butterworths London, 1963, S.176

1.1.2.

Bei den in der Natur gefundenen monocyclischen 2-Pyronen sind zwei Gruppen pharmazeutisch besonders interessant. Zu der ersten Gruppe sind die herzwirksamen Glykoside der Meerzwiebel und bestimmte, auch herzwirksame Krötengifte zu zählen, wobei als Substituent in 5-Stellung des Pyronringes das Steroidgerüst auftritt. Als Beispiel dafür soll Scillaren A genannt werden²⁾:



Zur zweiten Gruppe gehören 2-Pyrone mit aromatischen bzw. aromatisch-aliphatischen Substituenten in 6-Stellung. So sind z.B. aus der Cotorinde, aber auch aus einigen Aniba-Arten 6-Phenyl-2-pyrone isoliert worden³⁾. 6-Styryl-2-pyrone-Derivate sind als Inhaltsstoffe in einigen *Alpinia*-Arten⁴⁾, vor allem aber in *Piper methysticum* Forst. oder Rauschpfeffer, gefunden worden⁵⁾.

1.2. 6-Styryl- und 6-Phenyläthyl-2-pyrone

Aus dem Rhizom des Rauschpfeffers, der auch Kawa oder Awa genannt wird, sind mehrere Substanzen isoliert worden, deren Grundkörper 4-Methoxy-6-styryl-2-pyrone ist. Die einzelnen Varianten unterscheiden sich durch die Substitution am Phenylrest und durch Zahl und Lage der Doppelbindungen. Man kann die Kawa-Pyrone in drei Verbindungstypen unterteilen: In den sogenannten Yangonintyp - das sind 6-Styryl-2-pyrone, wozu Yangonin und 5,6-Dehydro-kawain gehören - in den

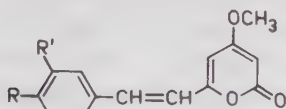
2) L. und M. Fieser, *Steroide*, Verlag Chemie Weinheim, 1961, S. 867

3) Zusammengefaßte Literatur bei W. B. Mors, M. Taveira Magalhães, O. R. Gottlieb in Zechmeister, *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*, Springer-Verlag Wien, 1962, S. 132

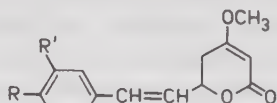
4) Y. Kimura, M. Takido, K. Nakano, M. Takishita, *Yakugaku Zasshi* 86, 1184 (1966); *Chem. Abstr.* 67, 21775 e

5) R. Hänsel, *Deutsche Apotheker-Zeitung* 104, 459, 496 (1964)

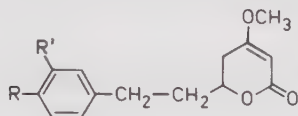
Kawaintyp mit der Struktur 6-Styryl-5,6-dihydro-2-pyron - hierzu zählen Kawain und Methysticin - und in den Dihydrokawaintyp; hierzu gehören Dihydrokawain und Dihydromethysticin.



Yangonintyp



Kawaintyp



Dihydrokawaintyp

Dem Dihydrokawaintyp werden die stärksten Wirkungen zugeschrieben, die Einführung einer Doppelbindung zwischen C-7/C-8 bedeutet eine Verminderung der Wirksamkeit, während Substanzen vom Yangonintyp wirkungslos sein sollen⁶⁾. Neben der starken sedativen Wirkung auf das Zentralnervensystem sind auch antikonvulsive, lokal- und endoanästhetische sowie psychotrop-ataraktische Wirkungen festgestellt worden. Die Kawa-Inhaltsstoffe besitzen eine Antistrychninwirkung, sie vermögen die Körpertemperatur und den Gesamt-Sauerstoffverbrauch zu senken und zeigen eine ausgeprägte muskel-relaxierende Wirkung⁷⁾.

In jüngster Zeit ist auf dem Arzneimittelmarkt ein Präparat erschienen, das u.a. Kawain als wirksamen Bestandteil enthält und als Geriatricum verwendet wird.

1.3. Methoden zur Darstellung von 6-Styryl-2-pyronen

In Anbetracht der interessanten pharmakologischen Eigenschaften der Kawa-Pyrone sind mehrere Verfahren entwickelt worden, um solche Substanzen auch auf synthetischem Weg

-
- 6) van Veen, Geneesk.Tijdschr.Nederland.Indie 78,1941(1938)
 R.Hänsel,H.U.Beiersdorf, Naturwissenschaften 45,573(1958)
 R.Hänsel,H.U.Beiersdorf, Arzneimittelforschung 9,581(1959)
 7) H.Schliak, Hippocrates 38,26(1967)

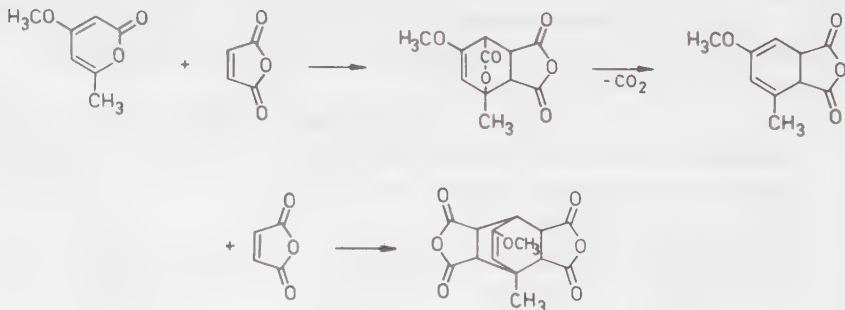
zu gewinnen. Die wichtigsten Darstellungsverfahren sind in Abb.1 (Seite 5) wiedergegeben.

Wie aus Abb.1 ersichtlich wird, sind grundsätzlich zwei verschiedene Reaktionswege zu unterscheiden. Entweder wird 4-Methoxy-6-methyl-2-pyrone mit aromatischen Aldehyden kondensiert (Methode nach Bu'Lock und Smith)^{8,9)} oder es werden β -Ketocarbonsäureabkömmlinge, die den Styrylrest enthalten, zu den genannten Pyronen cyclisiert¹⁰⁾. Andere in der Literatur beschriebene Verfahren ähneln den in der Abbildung aufgeführten Methoden³⁾.

1.4. Chemische Eigenschaften der 2-Pyrone

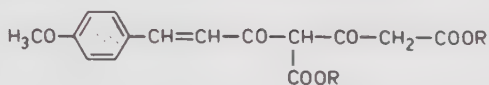
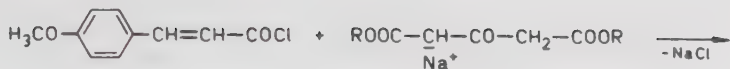
2-Pyrone besitzen die für ein δ -Lacton zu erwartenden Eigenschaften, d.h. sie werden im alkalischen leicht verseift. Dabei unterscheiden sich 4-Methoxy-2-pyrone von 4-Methoxy-5,6-dihydro-2-pyronen. Bei den 4-Methoxy-2-pyronen wird die Enoläthergruppe zum Enol aufgespalten, bei den Dihydro-Derivaten entsteht nach Ringöffnung und unter Wasseraustritt eine neue Doppelbindung; die Methoxylgruppe kann erst in einem zweiten Reaktionsschritt entfernt werden³⁾.

Im Gegensatz zu 4-Pyronen kann man aus 2-Pyronen mit Maleinsäureanhydrid Diels-Alder-Addukte darstellen^{8,11)}:

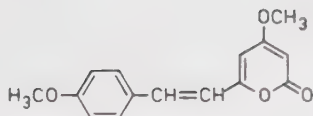
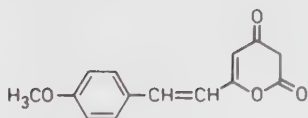


- 8) J.D.Bu'Lock, H.G.Smith, J.chem.Soc.(London) 1960, 502
- 9) R.Moscovici, P.C.Ferreira, Rev.Fac.Pharmac.Bioquim.Univ. Sao Paulo 3, 115(1965); Chem.Abstr. 67, 43625 h
- 10) W.Borsche, C.K.Bodenstein, Ber.dtsch.chem.Ges. 62, 2515(1929)
D.Kostermans, Nature 166, 788
C.Piantadosi, J.pharmac.Sci. 53, 902(1964)
M.W.Klohs, Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs, 1967. D.H.Efron, Edit., Public Health Service Publication No.1645
- 11) T.M.Harris, C.S.Combs, J.org.Chem. 33, 2399(1968)
- 11) K.Alder, H.F.Rickert, Ber.dtsch.chem.Ges. 70, 1363(1937)

BORSCHÉ



- 1.) Cylisierung mit Acetanhydrid
- 2.) Verseifung
- 3.) Decarboxylierung



Yangonin

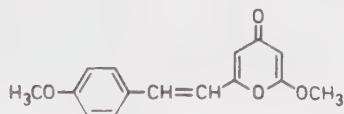
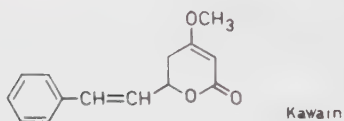
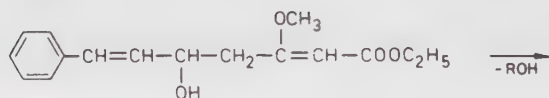
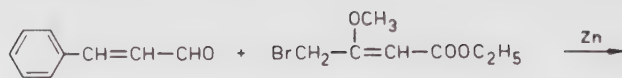
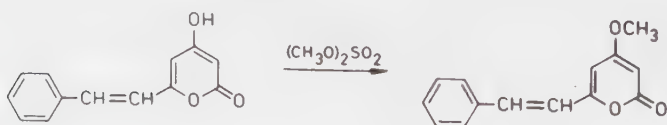
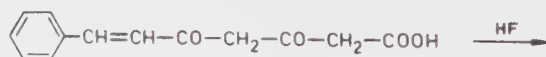
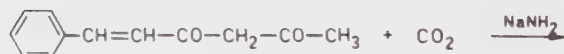


Abb.1 Übersicht über die wichtigsten Methoden zur Darstellung von 4-Methoxy-6-styryl-2-pyrenon

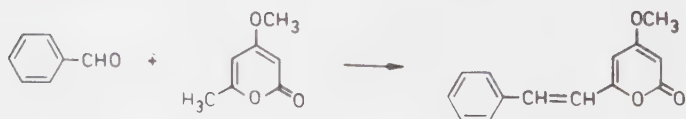
KOSTERMANS



HARRIS

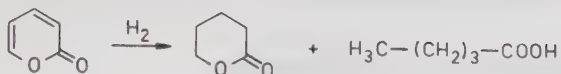


BU'LOCK, SMITH



Fortsetzung von Abb.1

Die katalytische Hydrierung von 2-Pyron führt zu δ -Valerolacton bzw. Valeriansäure¹²⁾;



Bei den Kawa-Pyronen ist jedoch eine selektive Hydrierung vom Yangonin- zum Dihydrokawaintyp möglich, da sich die enolische Doppelbindung als sehr beständig erwies¹³⁾.

1.5. Problemstellung

Mit der vorliegenden Arbeit wurde beabsichtigt, Verfahren zu finden, die es möglich machen, aus gut zugänglichen Ausgangsverbindungen durch Kondensation mit aromatischen Aldehyden den Kawa-Pyronen ähnliche Substanzen herzustellen. Die Reaktivität der Ausgangsverbindungen sollte durch Einführung geeigneter Substituenten erhöht und die Löslichkeit verbessert werden. Außerdem sollten Versuche zur Darstellung von 6-Styryl-2-pyridonen und ihrer Hydrierungsprodukte ausgeführt werden, in der Erwartung, daß auch solche Verbindungen von pharmazeutischem Interesse sein könnten.

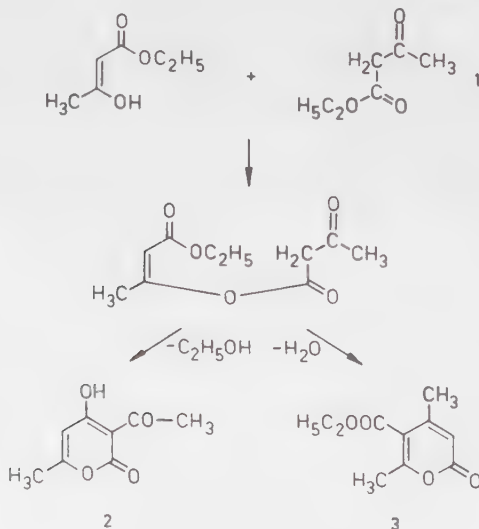
12) Zusammengefaßte Literatur über 2-Pyron bei Elderfield, Heterocyclic Compounds Vol.I, Wiley New York, 1950, S.354

13) R.Hänsel, Planta Medica 11,317(1963)

2. Versuche zur Darstellung von 6-Styryl-2-pyron- Derivaten aus Dehydracetsäure

2.1. Darstellung der Dehydracetsäure

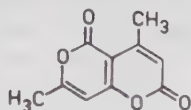
Durch Einwirkung von Kohlendioxyd auf Natrium-Acetessigester erhielt 1866 Geuther¹⁴⁾ eine geringe Menge einer Substanz, der er die Summenformel $C_8H_8O_4$ zuordnete und die er Dehydracetsäure nannte. Arndt¹⁵⁾ untersuchte die genaueren Bedingungen zur Darstellung von Dehydracetsäure (2) aus Acetessigester (1) und fand, daß ein Zusatz von Natriumbicarbonat und ständiges Abdestillieren des entstehenden Alkohols erforderlich sind; bei Verwendung saurer Katalysatoren entsteht der sogenannte Isodehydracetsäureester (3).



14) Geuther, Jenaische Zeitschrift 1866, 8

15) F. Arndt, B. Eistert, H. Scholz, E. Aron, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2373 (1936)

Als Nebenprodukt bei der Dehydracetsäuresynthese entsteht das sogenannte Fleischmann-Pyronlacton (4)¹⁶⁾.



4

Nach Angaben japanischer Untersucher erhält man die besten Dehydracetsäureausbeuten beim Durchleiten von Acetessigesterdampf durch hoch erhitzte, mit Bimsstein gefüllte Quarzrohre¹⁷⁾. Auch Kupfer ist zu dieser Synthese empfohlen worden¹⁸⁾.

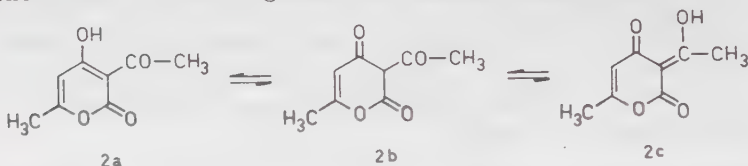
In neuerer Zeit wird für die Darstellung von Dehydracetsäure Diketen verwendet¹⁹⁾.

- 16) J.Fleischmann, J.chem.Soc.(London) 1907,250
P.F.G.Praill, Proceed.chem.Soc.(London) 1961,112
A.K.Kiang,S.F.Tan, J.chem.Soc.(London) 1965,2283
- 17) S.Nakamura,S.Ishidoya, Japan.Pat.1884(55); Chem.Abstr. 51,4442 d
K.Rauscher,H.W.Ardelt,P.H.Opel, Ernährungsforschung 1,727(1956); Chem.Abstr. 51,10510 f
K.Rauscher,H.Opel,W.Ardelt, Pat.DDR 727(1956); Chem.Abstr. 52,13179 i
- 19) A.B.Boese, Jr.Ind.Eng.Chem. 32,16(1940); Chem.Abstr. 34,1304
A.B.Steele,A.B.Boese,M.F.Dull, J.org.Chem. 14,469(1949)
M.F.Carroll,A.R.Bader, J.Amer.chem.Soc. 75,5400(1953)
Bayer A.-G. Pat.930686(1955); Chem.Abstr. 52,1274 f
M.F.Carroll, Brit.Pat.749749(1956); Chem.Abstr. 51,7415 i
Wacker Chemie, Brit.Pat.764168(1956); Chem.Abstr. 51,12984 c
T.Isoshima, Nippon Kagaku Zasshi 77,62(1956); Chem.Abstr. 52,267 h
A.Gibaud, Bull.Soc.chim.France 1956,432; Chem.Abstr. 50,14520 h
S.J.Branch, Pat.U.S.2849456(1958); Chem.Abstr. 53,4306 h
K.Hamamoto, Nippon Kagaku Zasshi 79,840(1958); Chem.Abstr. 54,4552 i
A.E.Montagna, Pat.U.S.2912441(1959); Chem.Abstr. 54,3457 f
Jap.Pat.24074(61); Chem.Abstr. 57,16415 e
B.Nakagawa, Japan.Pat.4791(62); Chem.Abstr. 59,451 a
T.Kato, Chem.pharmac.Bull.(Tokyo) 12,910(1964); Chem.Abstr. 63,2949 f

Erwähnt werden soll noch, daß Dehydracetsäure auch durch Oxydation von Tetraketonen²⁰⁾, beim thermischen Abbau von Aceton²¹⁾, aus Kohlensuboxyd und Methylmagnesiumjodid²²⁾, aus Diacetylaceton und Phosgen²³⁾ und durch Decarboxylierung von Dehydracetylcarbonsäure²⁴⁾ gebildet werden kann.

2.2. Strukturaufklärung der Dehydracetsäure

Der erste brauchbare Strukturvorschlag stammt von Feist. Er beschrieb die Dehydracetsäure als 3-Aceto-6-methylpyronon bzw. in den folgenden tautomeren Formen 2a-c²⁵⁾.



Collie²⁶⁾ publizierte wenig später eine Strukturformel, die sich von der Feist'schen nur in der Stellung der Acetylgruppe unterschied. Mit beiden Formeln konnte man die damals bekannten Umsetzungen der Dehydracetsäure erklären. 1924 bestätigten Rassweiler und Adams²⁷⁾ durch eine unabhängige Synthese des aus Dehydracetsäure darstellbaren γ -Lutidons den Strukturvorschlag von Feist. Auch die Ergebnisse, die Berson²⁸⁾ durch UV-spektroskopische Messungen erhielt, sprechen für die Feist'sche Formulierung. In neuerer Zeit konnte Forsen²⁹⁾ mit Hilfe der IR- und NMR-Spektroskopie beweisen, daß die Dehydracetsäure in der 4-Hydroxyform 2a vorliegt.

20) K.Balenovic, Rec.Trav.chim.Pays-Bas, 67,282(1948); Chem.Abstr. 42,8161 i

21) M.Nakajima, J.chem.Soc.Japan 63,1285(1942); Chem.Abstr. 41,3046 i

22) J.H.Billman,C.M.Smith, J.Amer.chem.Soc. 74,3174(1952)

23) V.B.Billrove, R.P.Nigam,R.Kaushal,S.Deshapande, J.Indian chem.Soc. 23,16(1946); Chem.Abstr. 40,5723

24) v.Pechmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 24,3600(1891); Liebigs Ann.Chem. 273,194(1893)

25) Feist, Liebigs Ann.Chem. 257,253(1890); Ber.dtsch.chem.Ges. 25,340(1892)

26) Collie, J.chem.Soc.(London) 59,179(1891)

27) C.Rassweiler,R.Adams, J.Amer.chem.Soc. 46,2758(1924)

28) J.A.Berson, J.Amer.chem.Soc. 74,5172(1952)

29) St.Forsen, Arkiv Kemi 17,523(1961); Chem.Abstr. 57,12417

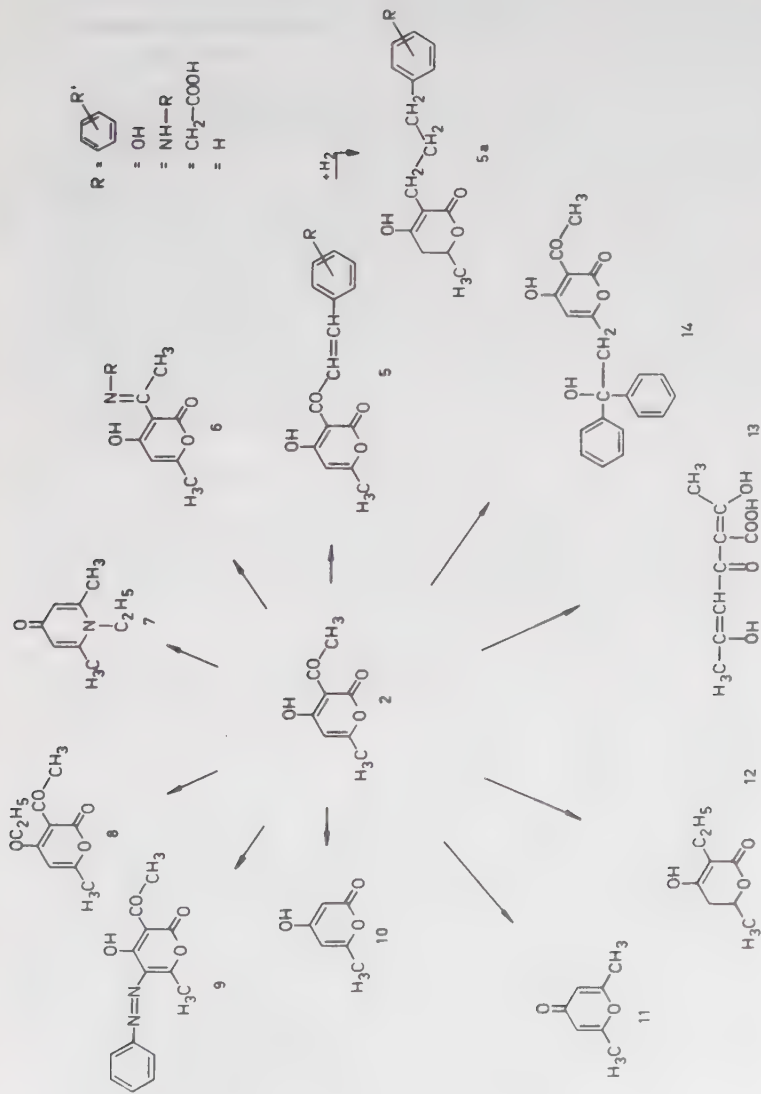


Abb. 2 Übersicht über die wichtigsten Reaktionen der Dehydracetsäure

2.3. Chemische Eigenschaften der Dehydracetsäure (s. Abb. 2)

2.3.1. Reaktionen der Acetylgruppe

Durch Kondensation mit aromatischen Aldehyden entstehen 3-Cinnamoylabkömmlinge 5³⁰⁾, die zu 3-(*p*-Phenylpropyl)-Derivaten hydrierbar sind 5a³¹⁾.

Solche 3-Cinnamoylpyronone sind besonders interessant, da sie als Fungizide wirksam sein können³²⁾.

Die Acetylgruppe setzt sich mit Aminen zu Schiffischen Basen 6 um, aliphatische Amine im Überschuß führen zu Lutidonen 7³⁴⁾ bzw. ringoffenen, ungesättigten Bisaminen³⁵⁾. Mit Hydroxylamin entsteht ein Oxim³⁶⁾, das nach einer Beckmann-Umlagerung 3-Acetamido-4-hydroxy-6-methyl-2-pyron liefert³⁷⁾. Ebenso bilden Hydrazin³⁸⁾, Isonikotinsäurehydrazid³⁹⁾ sowie Aminosäuren⁴⁰⁾ Azomethine. Mit Ammoniak ist ein 3-Iminoäthylderivat darstellbar⁴¹⁾, das nach einer Acyl-Lacton-Umlagerung 2,6-Dimethyl-4-hydroxy-pyridin liefert⁴²⁾.

-
- 30) W.Hale, J.Amer.chem.Soc. 33,1119(1911)
R.H.Wiley, C.H.Jarboe, H.G.Ellert, J.Amer.chem.Soc. 77,5102
N.S.Vulfson, E.V.Savenkova, L.K.Senjavina, Izv.Akad.SSSR
1966,1600; Chem.Abstr. 66,115543
R.Kimura, T.Yabuuchi, M.Hisaki, Japan.Pat.1412(66);
Chem.Abstr. 64,12647 e
- 31) G.N.Walker, J.Amer.chem.Soc. 78,3201(1956)
- 32) UCLAF, Franz.Pat.995464(1951); Chem.Abstr. 51,18453 d
- 34) Bülow, Ber.dtsch.chem.Ges. 41,4165(1908)
S.Iguchi, A.Inoue, C.Kurahashi, Chem.pharmac.Bull.(Tokyo)
11,385; Chem.Abstr. 59,5125 d
S.Garatt, J.org.Chem. 28,1886(1963)
D.R.Gupta, J.Indian chem.Soc. 42,421,873(1965)
R.N.Schut, W.G.Strycker, T.M.Liu, J.org.Chem. 28,3046(1963)
S.Goto, S.Iguchi, A.Kono, H.Utsunomiya, J.pharm.Sci. 56,579
- 35) J.D.Edwards, J.E.Page, M.Pianka, J.chem.Soc.(London) 1964,5200
- 36) A.Inoue, S.Iguchi, Chem.pharmac.Bull.(Tokyo) 12,381(1964)
- 37) T.Kato, J.Kawamata, T.Shibata, Yakugaku Zasshi 88,106(1968)
- 38) W.H.Perkin, C.Bernhart, Ber.dtsch.chem.Ges. 17,1523
Stollé, Ber.dtsch.chem.Ges. 38,3030
- 39) U.Kunigoshi, Ann.Rept.Japan.Assoc.Tuberc. 2,61(1957);
Chem.Abstr. 52,7315 c
U.Kunigoshi, Chemotherapy(Tokyo) 6,336; 8,84; C.A. 54,22844
- 40) S.Iguchi, K.Hisatsune, Yakugaku Zasshi 77,1258(1957)
A.Inoue, S.Iguchi, Chem.pharmac.Bull.(Tokyo) 12,382(1964)
- 41) S.Iguchi, S.Goto, Yakugaku Zasshi 79,1235(1959)
S.Iguchi, K.Hisatsune, S.Goto, E.Futagami, H.Miyake, J.Iida,
Chem.pharmac.Bull.(Tokyo) 8,1(1960); C.A. 55,3581 a
- 42) S.Iguchi, K.Hisatsune, M.Himeno, S.Muraoka, Chem.pharmac.
Bull.(Tokyo) 7,323(1959); Chem.Abstr. 54,24693 g

2.3.2. Reaktionen der Hydroxylgruppe

Dehydracetsäure kann als vinyloge Carbonsäure Salze bilden^{25,43)}; die Darstellung von Äthern des Typs 8 ist von mehreren Autoren beschrieben worden⁴⁴⁾.

2.3.3. Umsetzungen am Pyronring

Mit Diazoniumsalzen kuppelt Dehydracetsäure in 5-Stellung zu 9⁴⁵⁾. Von einer 5-Bromdehydracetsäure berichtet Feist⁴⁶⁾. Bei der Behandlung von Dehydracetsäure mit konzentrierter Schwefelsäure erfolgt eine Abspaltung der Acetylgruppe zu Verbindung 10, während durch Einwirkung von Salzsäure 2,6-Dimethyl-4-pyron (11) entsteht⁴⁷⁾. Die katalytische Hydrierung führt zu 3-Äthyl-5,6-dihydro-pyronon (12)^{31,48)}, eine saure Hydrolyse liefert 3-Carboxy-2,6-dihydroxy-2,5-heptadien-4-on (13)⁴⁹⁾.

2.3.4. Reaktionen der Methylgruppe der Dehydracetsäure

Nach Angaben von Harris und Mitarbeitern⁵⁰⁾ läßt sich die 6-Methylgruppe der Dehydracetsäure in flüssigem Ammoniak bei Anwesenheit von Natriumamid elektrophil substituieren, z.B. bildet sich mit Benzophenon ein Diphenylcarbinol-Derivat 14.

-
- 43) S.Iguchi, S.Goto, Y.Kodama, Yakugaku Zasshi 79, 1100; Chem.Abstr. 54, 24693 g
K.Noro, Japan.Pat. 3542(55); Chem.Abstr. 51, 16517 e
Patent BASF 1224088(1966); Chem.Abstr. 62, 14361 g
 - 44) A.Oppenheim, H.Precht, Ber.dtsch.chem.Ges. 9, 324, 1100(1876)
E.Royals, J.Leffingwell, J.org.Chem. 30, 1255(1965)
 - 45) D.R. und R.S.Gupta, J.Indian chem.Soc. 43, 377(1966)
 - 46) F.Feist, Ber.dtsch.chem.Ges. 25, 316(1892)
 - 47) Collie, J.chem.Soc.(London) 1891, 172, 179, 607, 617
 - 48) R.Malachowski, T.Wanczura, Bull.int.Acad.polon.Cl.Sci. math.natur. 1933, 547; Chem.Abstr. 28, 4421
 - 49) T.Aoyama, S.Iguchi, M.Yamamoto, Shokohin Eisagaku Zasshi 8, 33(1967); Chem.Abstr. 67, 20676 m
 - 50) T.M.Harris, C.M.Harris, Chem.Communications 1966, 699

2.4. Biochemische Eigenschaften der Dehydracetsäure

Dehydracetsäure hat eine bemerkenswerte Aktivität gegen Bakterien, Pilze und andere Mikroorganismen, die in Nahrungsmitteln, Getränken, pharmazeutischen und kosmetischen Präparaten vorkommen können⁵¹⁾. Kondensationsprodukte der Dehydracetsäure mit Isonikotinsäurehydrazid stellen chemotherapeutisch wirksame Substanzen geringer Toxizität dar³⁹⁾. Der Metabolismus der Dehydracetsäure ist von mehreren Autoren aufgeklärt worden⁵²⁾. Da die Toxizität der Dehydracetsäure sehr gering ist (für Ratten LD₅₀ 1g/kg)⁵³⁾, wird sie auch in Form von Salzen zur Stabilisierung von Arznei- und Lebensmitteln benutzt⁵⁴⁾. In Kombination mit p-Hydroxybenzoesäureestern hat sich die Dehydracetsäure als Konservierungsmittel bewährt⁵⁵⁾; in Japan ist sie als Konservierungsmittel offiziell anerkannt⁵⁶⁾. Erwähnt werden soll noch die Wirksamkeit der Dehydracetsäure als Desodorant⁵⁷⁾.

-
- 51) H.C.Spencer, V.K.Rowe, D.D.McCollister, J.pharmacol. Exptl.Therap. 99,57(1950); Chem.Abstr. 44,7989 a
R.G.Eeckhaut, Fermentatio Gand 1952,123;
Chem.Zbl. 1954,7766
G.Coleman, P.Wolf, Pat.U.S.2474229(1949); Chem.Abstr. 43,6758 d; 6784 a
G.Hortobagyi, P.Veghelyi, Magyar kam.Lapja 11,255(1956);
Chem.Abstr. 52,12986 g
E.Masuo, T.Okabayashi, Ann.Repts.Shionogi Research Lab. 1,295(1953); Chem.Abstr. 51,8210 h
52) T.E.Barman, D.V.Parke, R.T.Williams, Toxicol.appl. Pharmacol 5,545(1963); Chem.Abstr. 60,3379 d
53) W.Ritschel, Arzneimittelforschung 15,220(1965)
54) S.Goto, H.Matsumura, S.Iguchi, Yakuzaigaku 22,171(1962);
Chem.Abstr. 59,7321 f
T.Fukuda, Showa Yakka Daigaku Kiyo 3,91(1965);
Chem.Abstr. 65,2897 h
55) W.Ritschel, Österr.Apotheker-Ztg. 13,546(1959)
56) S.Goto, J.pharmac.Sci. 56,579(1967)
57) G.Rapp, Pat.U.S.2791590(1957); Chem.Abstr. 51,15594 h

2.5. Umsetzung von Dehydracetsäure mit Benzophenon

Da in der Publikation von Harris⁵⁰⁾ experimentelle Angaben fehlen, untersuchte ich die Bedingungen zur Herstellung des Diphenylcarbinol-Derivates der Dehydracetsäure. Es gelang mir, die gewünschte Verbindung 14 in etwa 60 proz. Ausbeute zu erhalten.

Die UV-Absorptionskurve des Carbinols ist der der Dehydracetsäure sehr ähnlich. Das Maximum liegt bei 312 nm (s. Abb. 3).

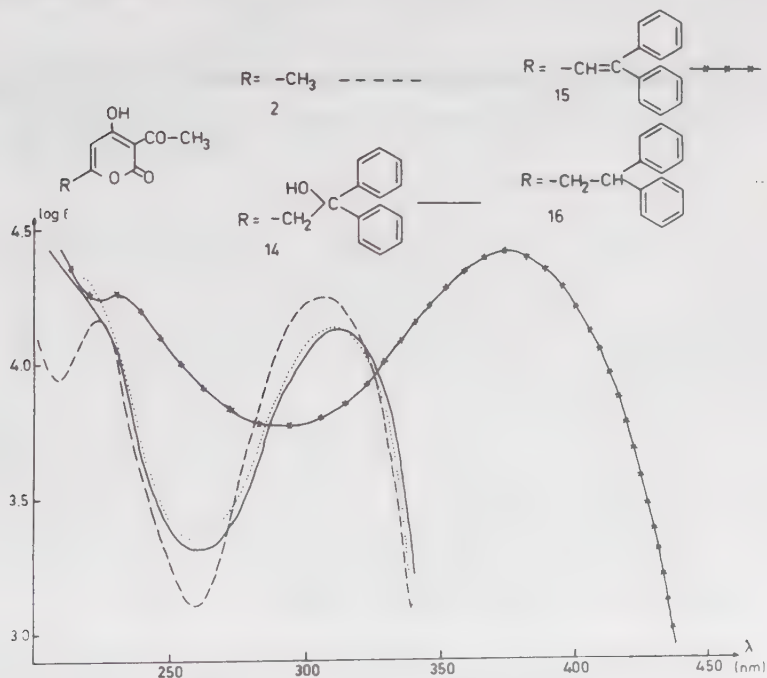


Abb. 3 UV-Spektren der Verbindungen 2, 14, 15, 16 in Methanol

Die im IR-Spektrum auftretende scharfe Bande bei 3400/cm spricht für das Vorliegen der alkoholischen Gruppe.

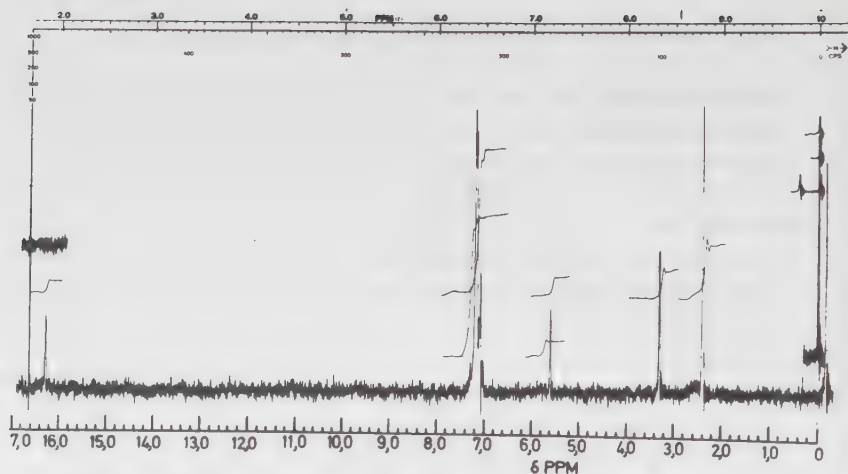
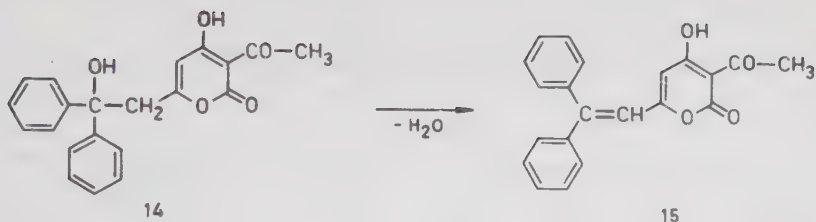


Abb.4 NMR-Spektrum von 14 in CDCl_3 .

Das NMR-Spektrum (Abb.4) beweist die vorgeschlagene Formulierung 14. Das 6-Methylsignal der Dehydracetsäure, das bei $\delta = 2,3$ ppm liegt, ist verschwunden. Dafür erscheint bei $\delta = 3,5$ ppm ein 2-Protonensignal für die Methylengruppe. Die Methylgruppe der Acylseitenkette wird durch ein Singulett bei $\delta = 2,4$ ppm vertreten. Das Signal für das alkoholische Proton liegt bei $\delta = 2,4$ ppm, für das C-5 Proton bei $\delta = 5,8$ ppm; außerdem zeigt das Spektrum für die aromatischen Protonen ein Signal bei $\delta = 7,3$ ppm, der Peak bei $\delta = 16,3$ ppm ist dem Proton der 4-Hydroxygruppe zuzuordnen. Die auffällige Lage dieses Signals, das beim Schütteln mit Deuteriumoxyd verschwindet, ist durch Chelatisierung zu erklären.

2.6. Darstellung eines 6-Diphenyläthen-2-pyron-Derivates

Ich versuchte nun, aus Verbindung 14 Wasser abzuspalten. Es gelang mir, durch Erhitzen des Carbinols am Wasserabscheider in Toluol als Schleppmittel und mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator bzw. durch Kochen in Toluol über Phosphorpentoxyd mit p-Toluolsulfonsäure eine gelbe Substanz in guten Ausbeuten zu erhalten.



Erwartungsgemäß zeigt das UV-Spektrum ein Absorptionsmaximum bei 370 nm, das somit um 58 nm bathochrom gegenüber dem Ausgangsprodukt verschoben ist (Abb.3).

Im IR-Spektrum (Abb.5) ist die OH-Bande bei 3400/cm verschwunden, dafür erscheinen im Bereich von 1540-1610/cm starke Absorptionsbanden für C=C-Valenzschwingungen.

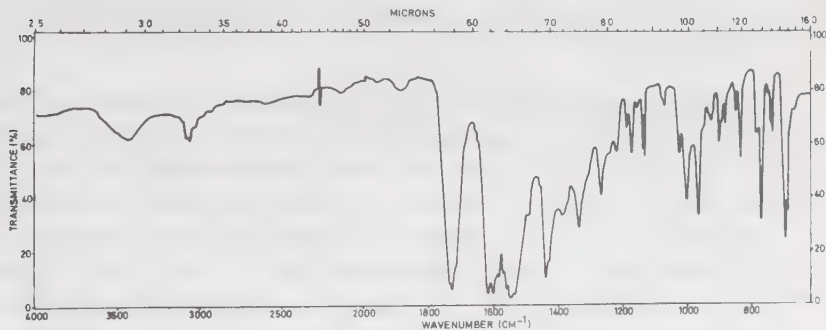


Abb.5 IR-Spektrum des Styrylpyrons 15

Das NMR-Spektrum zeigt das olefinische C-7 Proton durch ein Singulett bei $\delta = 6,5$ ppm an. Die Signallagen der übrigen Protonen veränderten sich unwesentlich (s.Abb.6).

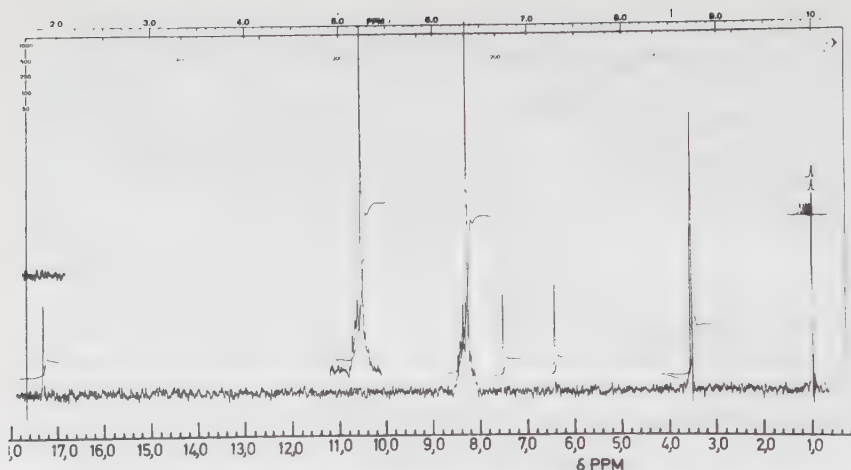
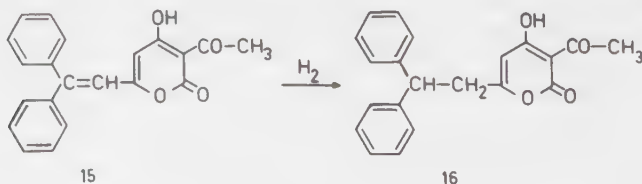


Abb.6 NMR-Spektrum des Styrylpyrons 15 in CCl_4

2.7. Darstellung von 3-Acetyl-4-hydroxy-6-(2',2'-diphenyl-äthyl)-2-pyron

Die Hydrierung von Verbindung 15 erfolgte zunächst bei Raumtemperatur mit Palladium/Kohle als Katalysator in Methyl-äthylketon. Dabei wurde die Lösung erwartungsgemäß entfärbt, und die Hydrierung kam nach Aufnahme von einem Äquivalent Wasserstoff zum Stillstand. Ein weiterer Hydrierungsversuch in Eisessig bei einer Temperatur von 70°C sollte der Darstellung eines Tetrahydro-Derivates dienen. Jedoch wurde auch in diesem Versuch nur ein Äquivalent Wasserstoff verbraucht. Aus beiden Ansätzen ließen sich identische Produkte isolieren.



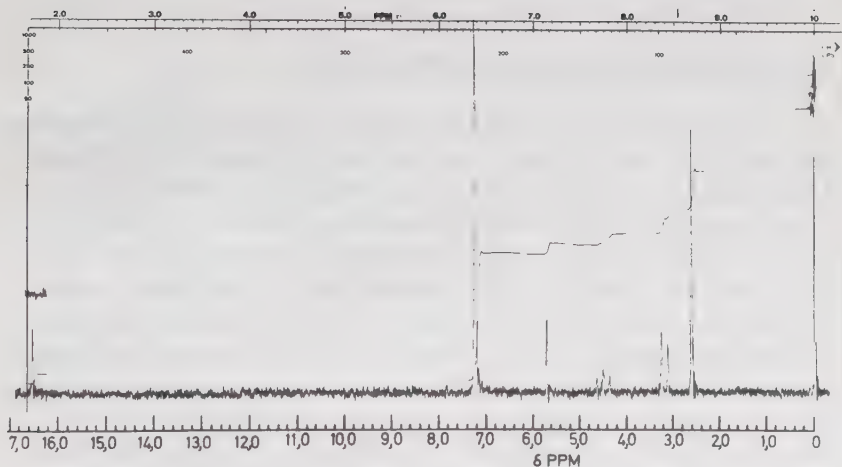


Abb.7 NMR-Spektrum der Verbindung 16 in CDCl_3

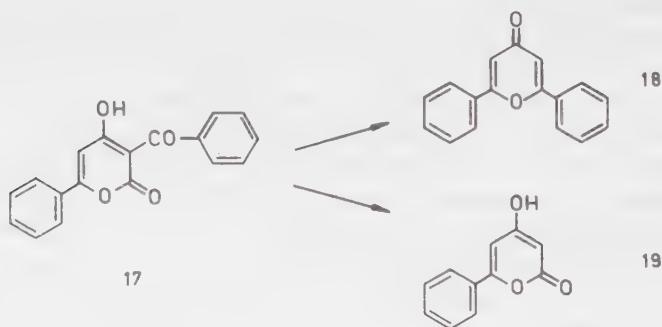
Auch hier gelang es mit Hilfe der NMR-Spektroskopie die Struktur von 16 aufzuklären (Abb.7). Während sich die Signallage der Methylgruppe im Vergleich zum Spektrum von Verbindung 15 nicht veränderte, erscheint jetzt bei $\delta = 3,2$ ppm ein Dublett ($J=4\text{Hz}$), dessen Intensität zwei Protonen entspricht. Bei $\delta = 4,5$ ppm wird ein Triplet registriert. Das Singulett bei $\delta = 5,7$ ppm ist dem C-5 Proton zuzuordnen, das Aromatensignal erscheint wieder bei $\delta = 7,2$ ppm und das Hydroxylproton bei $\delta = 16,5$ ppm. Somit ist bewiesen, daß die 'exocyclische' Doppelbindung des Diphenyläthen-Derivates 15 hydriert wurde. Das Dublett bei 3,2 ppm entsteht durch Kopplung der Methylenprotonen mit Proton des tertiären Kohlenstoffatoms; das Methinproton wiederum liefert durch Kopplung mit den Methylenprotonen ein Triplet.

Das UV-Spektrum des Diphenyläthan-Derivates 16 zeigt ein Maximum bei 311 nm, das im Vergleich zum Ausgangsprodukt eine hypsochrome Verschiebung um 54 nm aufweist (Abb.3). Das Hydrierungsprodukt 16 wird ähnlich wie Dehydracetsäure in alkoholischer Lösung durch Eisenchlorid rot gefärbt und ist als vinyloge Säure zur Salzbildung befähigt.

3. Versuche zur Darstellung von 6-Styryl-2-pyron-Derivaten aus Triacetsäurelacton

3.1. Darstellung von Triacetsäurelacton

Wie berichtet, ist die Dehydracetsäure eine wichtige Ausgangssubstanz zur Darstellung verschiedener Pyronderivate. Durch Einwirkung von konzentrierter Halogenwasserstoffsäure gelingt über eine Acyl-Lacton-Umlagerung die Darstellung von 4-Pyronen 11, mit konzentrierter Schwefelsäure dagegen wird die Acetylgruppe zu 10 abgespalten. Es entstehen auf diesem Wege sogenannte Pyronone, die in 6-Stellung eine Methylgruppe tragen. Andere 3-Acyl-pyronone, sogenannte Dehydro-Säuren⁵⁸⁾, sind ebenfalls zur Darstellung von 4-Pyronen bzw. von Pyrononen herangezogen worden. So entsteht z.B. aus Benzoylessigester Dehydrobenzoylessigsäure 17, die mit Halogenwasserstoffsäure das entsprechende 4-Pyron 18 bildet, während nach der Reaktion mit Schwefelsäure 6-Phenylpyronen (19) isoliert werden kann⁵⁸⁾.



58) F.Arndt, B.Eistert, H.Scholz, E.Aron, Ber.dtsch.chem.Ges. 69, 2373 (1936)

+ Dieser Name wird von Arndt als Sammelbegriff für Verbindungen benutzt, die durch Kondensation zweier β -Ketocarbonsäuren entstanden sind.

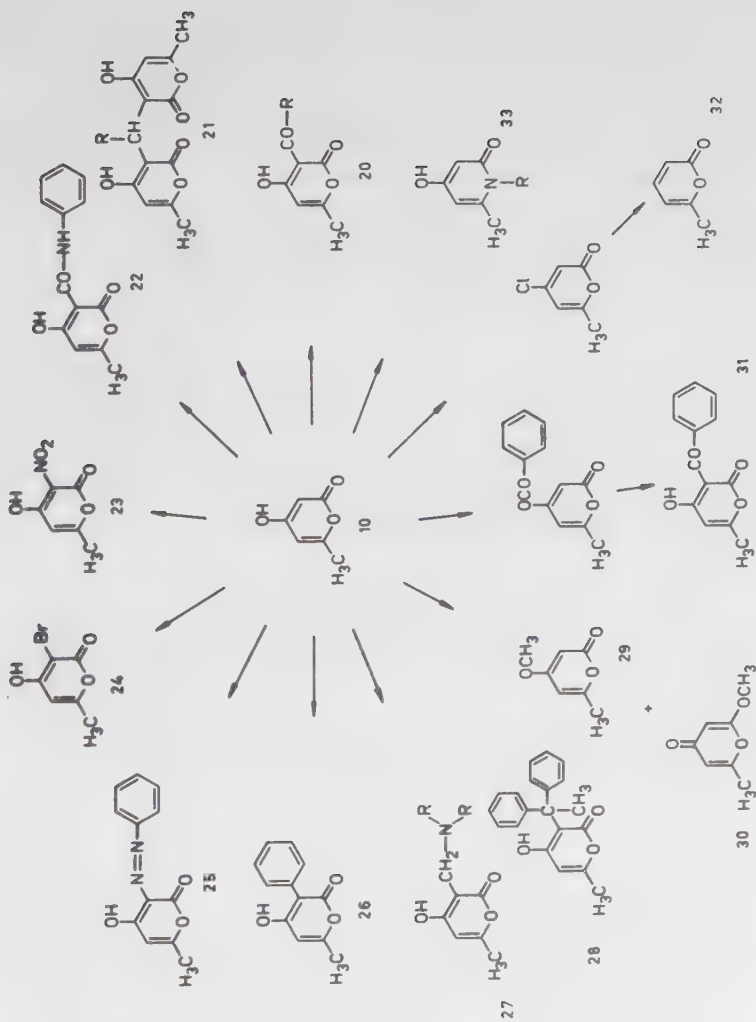
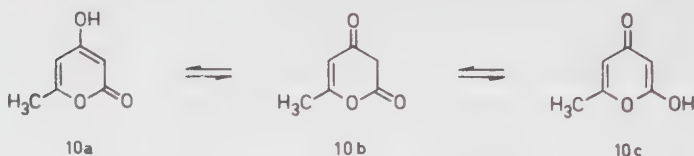


Abb. 8 Übersicht über die wichtigsten Reaktionen von Triacetsäurelacton

Triacetsäurelacton oder 6-Methyl-pyranon ist zuerst von Collie durch Hydrolyse von Dehydracetsäure mit 90 proz. Schwefelsäure dargestellt und beschrieben worden⁵⁹⁾.

3.1.1. Chemische Eigenschaften von Triacetsäurelacton (Abb.8)

Triacetsäurelacton ist eine cyclische β -Dicarbonylverbindung. Folgende tautomere Formeln sind möglich:



Die Interpretationen der UV- und IR-Spektren von Triacetsäurelacton ergaben, daß dieses tautomere Gleichgewicht weitgehend auf der Seite der 4-Hydroxy-2-pyroneform 10a liegt⁶⁰⁾. Zu demselben Ergebnis kam Beak⁶¹⁾. Er fand, daß die 2-Pyroneform thermodynamisch begünstigter ist als die 4-Pyroneform.

Als C-H-acide Verbindung ist Triacetsäurelacton in 3-Stellung elektrophil substituierbar. Erste Untersuchungen stammen von Collie, der Dehydracetsäure durch Acetylierung von Triacetsäurelacton unter Zusatz von Natriumacetat oder Schwefelsäure darstellte⁵⁹⁾. In der Literatur sind eine Reihe weiterer Acylierungsreaktionen unter Verwendung von Friedel-Crafts-Katalysatoren beschrieben worden⁶²⁾; nach

59) N.Collie, J.chem.Soc.(London) 59,609(1891); 91,787(1907)

60) K.Yamada, Bull.chem.Soc.(Japan) 35,1323(1962)

Hier auch weitere Literaturstellen

61) P.Beak, Tetrahedron 20,831(1964)

62a) M.Namiki, M.Nomoto, K.Yamamoto, R.Shimose, J.agric.chem.Soc. 26,178(1952); Chem.Abstr. 55,13419 c

b) K.Miyaki, S.Yamagishi, J.pharmac.Soc.Japan 75,43(1955); Chem.Zbl. 1961,18687

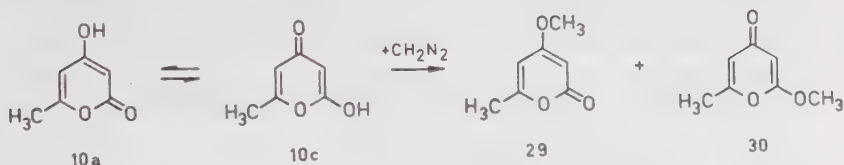
c) S.Iguchi, A.Inoue, Chem.pharmac.Bull.(Tokyo) 10,1070(1962) Chem.Abstr. 59,2755 e

d) K.H.Boltze, K.Heidenbluth, Chem.Ber. 92,982(1959)

Angaben anderer Autoren sollen Acylierungen in 3-Stellung auch ohne Katalysatoren möglich sein^{63,64)}.

Durch Reaktion mit Aldehyden gelingt die Darstellung von Methylen-bis-triacetsäurelacton-Derivaten, mit Phenylisocyanat kann sich ein 3-Carbanilidderivat bilden⁶⁵⁾. Auch andere elektrophile Substitutionen, z.B. Nitrierung⁶⁴⁾, Bromierung^{64b)}, Kupplung mit Diazoniumsalzen⁶⁶⁾, Sandmeyer-Reaktion^{62d)}, Mannich-Reaktionen⁶⁸⁾ sowie Eliminierungen von Wasser aus Triacetsäurelacton und aromatischen Carbinolen^{62d)} sind beschrieben worden.

Auf Grund der tautomeren Strukturen können bei der Alkylierung des Triacetsäurelactons mit Diazomethan zwei verschiedene Enoläther entstehen, die entweder 2-Pyron- oder 4-Pyron-Struktur zeigen⁸⁾.



Wenn zu einer Triacetsäurelactonlösung die Zugabe von Diazomethan schnell erfolgt, so bildet sich ausschließlich das 4-Methoxy-Derivat 29, tropft man die Diazomethanolösung innerhalb von 18 Stunden zu, so bildet sich auch das 2-Methoxy-4-pyrone 30 in 33 Proz. Ausbeute⁶⁷⁾. Aus dem Gemisch der beiden Isomeren kann das 4-Pyrone-Derivat auf Grund seiner Basizität mit Chlorwasserstoff als Hydrochlorid ausgeschieden werden⁸⁾.

- 63) S. Iguchi, K. Hisatsune, J. pharmac. Soc. Japan 77, 94 (1957); Chem. Abstr. 51, 8733 f
- 64a) F. Dallacker, P. Kratzer, M. Lipp, Liebigs Ann. Chem. 643, 97 (1961)
- b) F. Arndt, S. Avon, Chem. Ber. 84, 343 (1951)
- 65) W. Dieckmann, F. Breest, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 3387 (1904)
- 66) R. H. Wiley, C. H. Jarboe, J. Amer. chem. Soc. 78, 624 (1961)
- M. Regitz, D. Stadler, Liebigs Ann. Chem. 687, 214 (1965)
- 67) H. Nakata, S. Takahashi, K. Yamada, Y. Hirata, Tetrahedron Letters 1959, Nr. 16, 9; Chem. Abstr. 54, 4557 d
- H. Nakata, Bull. chem. Soc. Japan 33, 1688 (1960); Chem. Abstr. 55, 13419 c
- 68) E. Ziegler, E. Kiese Wetter, Mh. Chem. 96, 659 (1965)

Mit Benzoylchlorid entsteht in Gegenwart von Pyridin das 4-Benzoyl-2-pyron, aus dem Iguchi^{62c)} durch eine Fries-sche Verschiebung 3-Benzoyltriacetsäurelacton herstellen konnte.

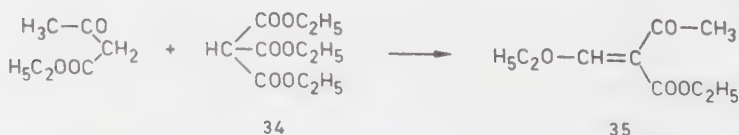
Die 4-Hydroxygruppe läßt sich mit Phosphoroxychlorid gegen Chlor austauschen. Das so gebildete 4-Chlor-2-pyron kann mit Zinkstaub in 6-Methyl-2-pyron umgewandelt werden⁶⁹⁾. Pyronone sind wichtige Ausgangsverbindungen zur Darstellung von 4-Hydroxy-2-pyridonen. Wie bei 4-Pyronen kann mit Ammoniak oder primären aliphatischen Aminen der Ringsauerstoff gegen Stickstoff ausgetauscht werden^{58,70)}.

3.1.2. Eigene Umsetzungen mit Triacetsäurelacton

Alle bisher in der Literatur beschriebenen Reaktionen des Triacetsäurelactons führten entweder zu 4-Hydroxy-2-pyron- oder 2-Hydroxy-4-pyron-Verbindungen oder zu Gemischen beider. Meines Wissens sind bisher keine Umsetzungen bekannt geworden, bei denen beide Wasserstoffatome der aktiven Methylen-gruppe substituiert wurden unter Bildung einer Dicarbonyl-Verbindung.

3.1.2.1. Umsetzung von Triacetsäurelacton mit Orthoameisen-säureäthylester

Wie am Beispiel des Acetessigesters gezeigt werden kann, reagieren C-H-acide Verbindungen mit Orthoameisensäure-ester 34 unter Bildung von Alkoxy-methylen-Derivaten 35⁷¹⁾.

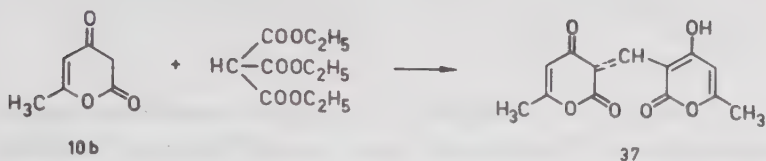


69) M. van Dam, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 83, 31 (1964); Chem. Abstr. 60, 9233 h

70) J. Morgan, Pat. U.S. 2431190 (1947); Chem. Abstr. 42, 2198 c

71) Houben-Weyl, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1952, Bd. 8 S. 623

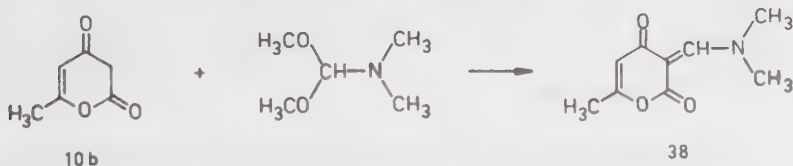
Bei der Umsetzung von Triacetsäurelacton mit Orthoameisensäureäthylester konnte ich jedoch nur ein Bis-triacetsäurelacton-methin 37 isolieren.



Die Analysenergebnisse, das UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}} = 396 \text{ nm}$), besonders aber das NMR-Spektrum sprechen für die angegebene Struktur. Als zwei Singulets erscheinen die Signale der Methylgruppen ($\delta = 2,4$ bzw. $2,45 \text{ ppm}$), die beiden C-5 Protonen geben Signale bei $\delta = 6,3$ bzw. $6,75 \text{ ppm}$, während das Methinproton als Singulett bei $\delta = 8,6 \text{ ppm}$ registriert wird.

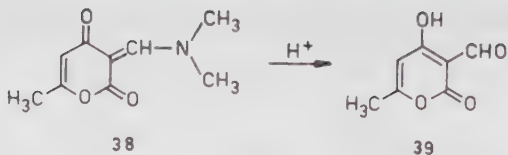
3.1.2.2. Umsetzung von Triacetsäurelacton mit Amidacetalen

Triacetsäurelacton sollte als C-H-acide Verbindung auch mit Dimethylformamid dimethylacetal reagieren⁷²⁾.



Nach dem Zusammengeben der Reaktionspartner und leichtem Erwärmen auf dem Wasserbad erhielt ich eine dunkelrote Lösung, aus der nach Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure und Ausäthern gelbe Kristallnadeln isoliert werden konnten. Auf Grund der Analysenergebnisse und des NMR-Spektrums kann eine Formylierung in 3-Stellung angenommen werden.

72) H.Meerwein, W.Florian, N.Schön, G.Stopp, Liebigs Ann. Chem. 641, 1 (1961)



Im IR-Spektrum von Verbindung 39 ist eine zusätzliche Carbonylbande bei 1702/cm zu erkennen, das übrige Spektrum ist dem des Ausgangsproduktes sehr ähnlich.

Auch das NMR-Spektrum spricht für die Formulierung 39. Die Methylgruppe, das C-5 Proton und das Aldehydproton werden jeweils als Singulett bei $\delta = 2,3$ bzw. 6,0 bzw. 9,9 ppm wiedergegeben (Abb.9).

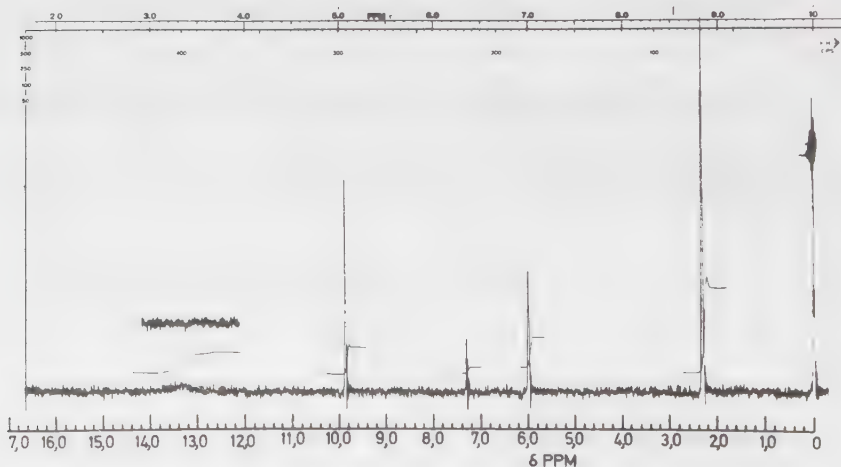
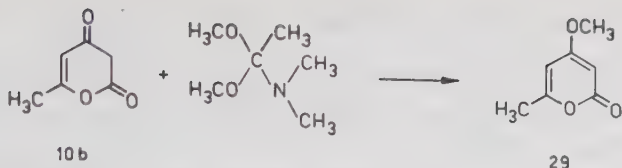


Abb.9 NMR-Spektrum des Formylderivates 39 in CDCl_3

Eine analoge Umsetzung von Triacetsäurelacton mit Dimethylacetamid dimethylacetal ergab zunächst beim Erwärmen auf dem Wasserbad eine gelbe Lösung, aus der nach dem Aufarbeiten mit verdünnter Salzsäure 4-Methoxy-6-methyl-2-pyron (29) isoliert werden konnte.

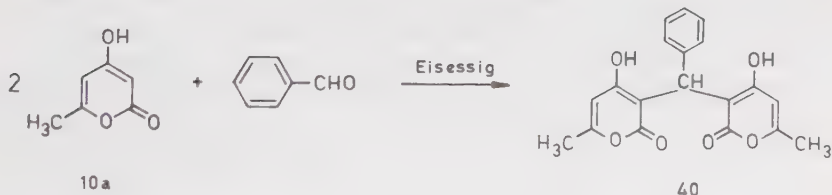


Hier ist also die Reaktion wie bei Phenolen⁷³⁾ unter O-Methylierung verlaufen. Der Vergleich mit der aus Triacetsäurelacton und Dimethylsulfat hergestellten Verbindung bewies die richtige Formulierung 29.

3.1.2.3. Umsetzung von Triacetsäurelacton mit Benzaldehyd

Wie bereits Borsche und Blount⁷⁴⁾ sowie Douglas und Money⁷⁵⁾ zeigen konnten, entsteht bei der Reaktion von Triacetsäurelacton mit Benzaldehyd ein Bis-triacetsäurelacton-methan-Derivat 40.

Auch ich erhielt durch Kochen der genannten Verbindungen in Eisessig das von den erwähnten Autoren beschriebene Produkt.

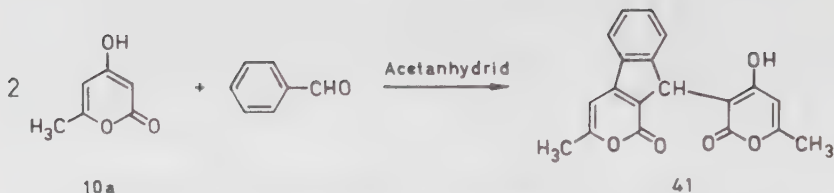


Wird die Kondensation von Triacetsäurelacton und Benzaldehyd in Eisessig/Acetanhydrid als Lösungsmittel durchgeführt, so erhält man eine Substanz, der auf Grund der Analysenergebnisse die Summenformel $C_{19}H_{14}O_5$ zukommt. Somit haben sich zwei Äquivalente Triacetsäurelacton mit einem Äquivalent Benzaldehyd unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasser umgesetzt. Dem isolierten Produkt könnte die Strukturformel 41 zugeordnet werden.

73) H. Vorbrüggen, Angew. Chem. 75, 296 (1963)

74) W. Borsche, B. K. Blount, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 820 (1932)

75) J. L. Douglas, T. Money, Tetrahedron 23, 3545 (1967)



Als Beweis für die angegebene Struktur wurde das NMR-Spektrum herangezogen. Als Singulett erscheint bei $\delta = 2,2$ ppm das Signal der Methylgruppen. Das Singulett bei $\delta = 5,0$ ppm ist dem Methinproton, das Singulett bei $\delta = 6,0$ ppm den beiden olefinischen Protonen zuzuordnen. Ein Aromatenmultiplett für vier Protonen erscheint bei $\delta = 7,2$ ppm. Durch ein Massenspektrum (Abb.10) konnte das Molekulargewicht von Verbindung 41 mit 322 ermittelt werden. Peaks bei m/e 279 und m/e 245 entsprechen den Bruchstücken $M - CH_3CO$ bzw. $M - C_6H_5$. Beim letzteren Fragment findet zusätzlich ein Wasserstoff-Übergang zum aromatischen Kern statt.

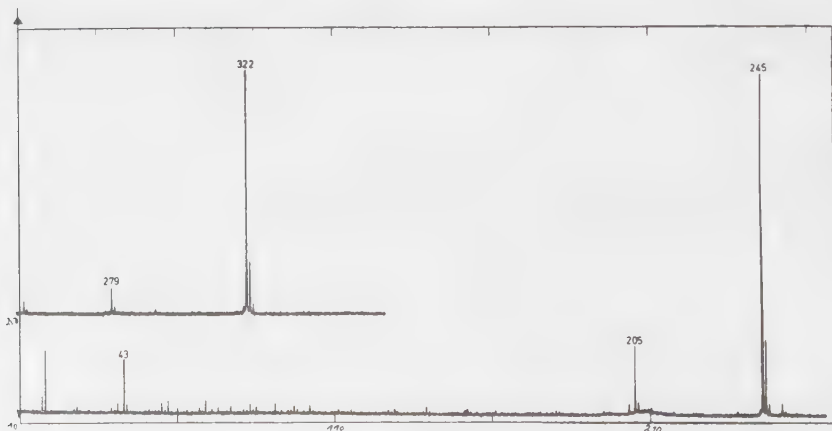


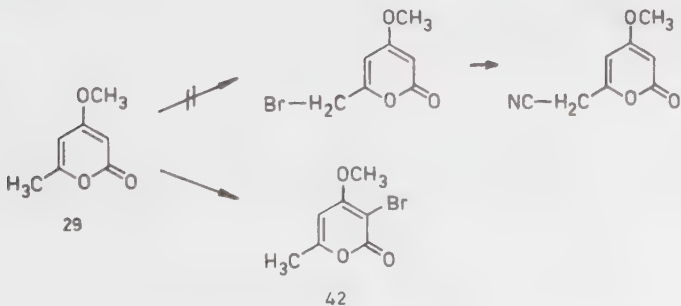
Abb.10 Massenspektrum von Verbindung 41

3.1.3. Versuche zur Darstellung von 6-Styryl-2-pyron-Derivaten

Elektrophile Substitutionen an der Methylgruppe von Triacetyl-lacton gelingen erst nach Alkylierung der 4-Hydroxygruppe. Mit 4-O-Methyl-triacetyl-lacton konnten Bu'Lock und Smith⁸⁾ mittels Magnesiummethylat und Anisaldehyd eine Aldolkondensation durchführen unter Bildung des auch in der Natur vorkommenden Yangonins. Nach diesem Verfahren stellte eine brasilianische Arbeitsgruppe weitere 6-Styryl-2-pyrone her durch Kondensation mit substituierten aromatischen Aldehyden⁹⁾. In jüngster Zeit wurde auch von Claisen-Kondensationen an der C-6 Methylgruppe von 4-O-Methyl-triacetyl-lacton berichtet⁷⁶⁾.

Da Bu'Lock und Smith eine Yangoninausbeute von nur 18 Prozent erzielten, versuchte ich, durch andere Katalysatoren, z.B. Natriumäthylat, Natriumhydrid, Natriumamid, eine Ausbeutesteigerung zu erreichen. Diese Versuche blieben ebenso erfolglos wie die Umsetzung der Reaktionspartner in Gegenwart saurer Katalysatoren.

Durch Einführung eines elektronenaffinen Substituenten in die Methylgruppe erhoffte ich eine Erhöhung der Reaktivität dieser Gruppe. Zunächst wollte ich nach dem Schema der Allylbromierung mittels Bromsuccinimid und Dibenzoylperoxyd Brom einführen, um dann in einem zweiten Reaktionsschritt mit Kaliumcyanid nach Kolbe 6-Cyanmethyl-4-methoxy-2-pyron herzustellen:



76) J.L.Douglas, T.Money, Canad.J.Chem. 46, 695 (1968)
R.Moscovici, P.C.Ferreira, Rev.Fac.Farmac.Bioquim.Univ.
Sao Paulo 6, 166 (1968)

Ich erhielt jedoch mit Bromsuccinimid das 3-Brom-Derivat 42, das auf Grund des NMR-Spektrums erkannt werden konnte. Das bei der Ausgangsverbindung bei $\delta = 5,4$ ppm liegende Dublett des C-3 Protons ist verschwunden, während das Signal der C-6 Methylgruppe seine Lage nicht verändert hat.

3.1.4. Optische Eigenschaften von 2-Pyron- und 4-Pyron-Derivaten

Vergleicht man die Elektronenspektren von Triacetsäurelacton und seinen beiden isomeren Enoläthern, jeweils in Methanol und wasserfreier Schwefelsäure gemessen, so ergeben sich Verschiebungen der Absorptionsmaxima, die in Tab.1 und Abb.11 aufgeführt sind.

	$\lambda_{\max}$ in	
	Methanol	Schwefelsäure
10 Triacetsäurelacton	283	270,228
29 4-Methoxy-6-methyl-2-pyron	280	268,234
30 2-Methoxy-6-methyl-4-pyron	241	273,228

Tab.1 UV-Absorptionsmaxima von 10, 29, 30 (nm)

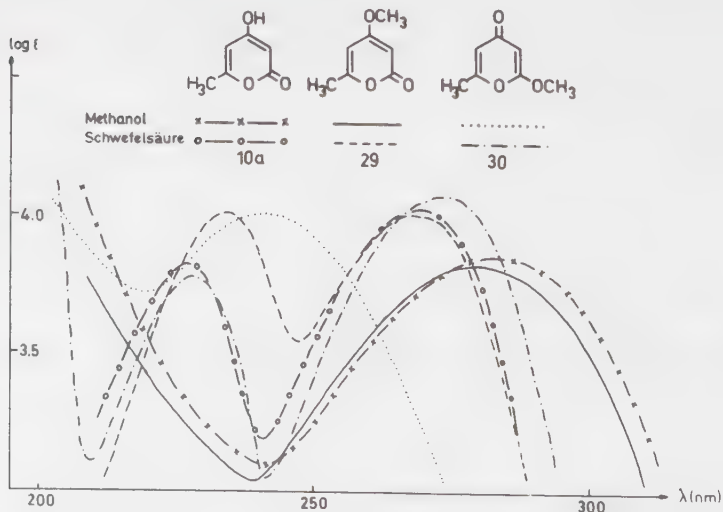
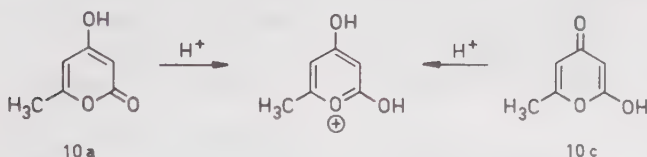


Abb.11 UV-Spektren der Pyrone 10a, 29, 30

Der ähnliche Kurvenverlauf in den Spektren der Verbindungen 10 und 29 in methanolischer Lösung beweist das Vorliegen der 4-Hydroxy-2-pyron-Form für Triacetsäurelacton. Das 4-Pyron-derivat 30 absorbiert gegenüber den 2-Pyronderivaten 10 und 29 deutlich im kurzwelligeren Bereich.⁺ Dagegen zeigen die schwefelsauren Lösungen von 10, 29 und 30 nahezu identischen Kurvenverlauf, d.h. das Hauptmaximum der 2-Pyronverbindungen 10 und 29 wird hypsochrom, das der 4-Pyronverbindung 30 bathochrom verschoben. Aus dem Kurvenverlauf ist zu ersehen, daß alle Verbindungen in schwefelsaurer Lösung dieselbe Elektronenanordnung zeigen; sie liegen in Form von Pyrylium-salzen vor.



Die in stark saurer Lösung auftretende bathochrome Verschiebung konnte ich auch bei anderen 4-Pyronen beobachten. Die Hauptmaxima der analogen 4-Thiopyrone allerdings erfahren eine Verschiebung zum kurzwelligeren Teil des Spektrums, wenn man die Absorptionskurven ihrer methanolischen und schwefelsauren Lösungen vergleicht.

In Tab.2 soll die Gegenüberstellung der Absorptionsmaxima einiger 4-Pyron- und 4-Thiopyron-Derivate in verschiedenen Lösungsmitteln diesen Sachverhalt verdeutlichen. ⁺⁺

⁺ Auf diese Tatsache wiesen bereits polnische Autoren hin: I.Chmielewska, J.Cieslak, K.Gorzczynska, B.Kontrnik, K.Pitakowska, Tetrahedron 4, 36(1958)

⁺⁺ Herrn Prof.Dr.F.Eiden danke ich für die Überlassung der UV-Spektren der 4-Pyron- und 4-Thiopyron-Derivate.

Lösungsmittel $\lambda_{\max}$ (nm)	$\lambda_{\max}$ (nm)
Verbindung	
<u>Mekonsäurediäthylester</u>	<u>Thiomekonsäurediäthylester</u>
Hexan 300,235,(220),213	385,296,230
Methanol 303,238,213	387,296,230
Schwefelsäure 320,280,233	377,312,268,224
<u>Komensäureäthylester</u>	<u>Thiokomensäureäthylester</u>
Hexan 298,222	370,280,219
Methanol 300,227	377,285,221
Schwefelsäure 305,265,222	350,297,260,210
<u>Pyromekonsäure</u>	<u>Thiopyromekonsäure</u>
Hexan 267,212	352,270, 210
Methanol 272,215	353,270, 210
Schwefelsäure 281,250,208	326,282,235, 210
<u>Kojisäure</u>	<u>6-Acetyl-thiokojisäure</u>
Methanol 269,218	356,277,210
Schwefelsäure 286,253,215	332,290,240, 210
<u>Komansäureäthylester</u>	<u>4-Thiokomansäureäthylester</u>
Hexan 254,212	340,240
Methanol 262,215	351,246
Schwefelsäure 253, 210	330,268,254
<u>2,6-Dimethyl-4-pyron</u>	<u>2,6-Dimethyl-4-thiopyron</u>
Hexan 240	334,245
Methanol 248,215	342,253
Schwefelsäure 260,236	300,(280),227
<u>4-Pyron</u>	<u>4-Thiopyron</u>
Hexan 238	330,228
Methanol 246	338,235
Schwefelsäure 242	308,261,236

Tab.2 UV-Absorptionsmaxima einiger 4-Pyrone und 4-Thiopyrone

2-Pyron- und 4-Pyron-Derivate können in saurer Lösung eine aromatische Struktur ausbilden, wie auch mit den NMR-Spektren der Verbindungen 10, 29, 30, 43 gezeigt werden kann. In der folgenden Tabelle 3 sind die chemischen Verschiebungen δ für die C-3 und C-5 Protonen, jeweils in Chloroform und Trifluoressigsäure gemessen, angegeben.

Nr.	Verbindung		CDCl ₃	CF ₃ COOH
10	Triacetsäurelacton	C-3 C-5		6,15 6,47
29	4-Methoxy-6-methyl-2-pyron	C-3 C-5	5,41 5,80	6,01 6,33
30	2-Methoxy-6-methyl-4-pyron	C-3 C-5	5,42 5,95	6,45 6,86
43	2,6-Dimethyl-4-pyron	C-3 C-5	6,03	7,15

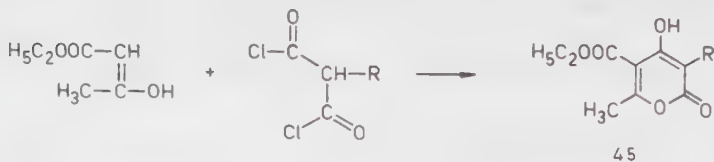
Tab. 3 Chemische Verschiebung δ von Pyronprotonen in Chloroform und Trifluoressigsäure

Die Signale der C-3 und C-5 Protonen der aufgeführten Pyrone werden beim Austausch der Chloroformlösung gegen Trifluoressigsäure zu niederem Feld verschoben. Dieses Ergebnis läßt sich durch Ausbildung eines aromatischen Systems erklären.

Sowohl die Messungen im UV-Bereich als auch die der NMR-Spektroskopie zeigen, daß die untersuchten 2- und 4-Pyrone in saurer Lösung aromatische Eigenschaften annehmen. Dabei zeigten die untersuchten 4-Pyrone, in Schwefelsäure gemessen, eine bathochrome Verschiebung der UV-Absorptionsmaxima gegenüber Messungen in unpolaren Lösungsmitteln. Bei den 2-Pyronen und 4-Thiopyronen liegen die Verhältnisse umgekehrt.

3.2. Darstellung von 3-Benzyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-6-methyl-2-pyron

Da zur Darstellung von 6-Styryl-2-pyron-Derivaten aus 4-Methoxy-6-methyl-2-pyron und aromatischen Aldehyden bisher nur Verfahren bekannt wurden, die das Styrylprodukt in geringen Ausbeuten liefern, schien es mir günstig, nach 2-Pyron-
abkömmlingen zu suchen, die in Nachbarschaft zur 6-Methylgruppe einen aktivierenden Substituenten tragen. Hierzu sollten sich 4-Hydroxy-5-carbäthoxy-6-methyl-2-pyrone, wie sie von Boltze⁷⁷⁾ aus Acetessigester und monosubstituierten Malonylchloriden darstellt wurden, eignen.



Malonylchlorid ist auch von anderen Autoren zu Pyrononsynthesen benutzt worden. So konnten Butt und Elvidge⁷⁸⁾ Acetylaceton bzw. Benzoylaceton mit Malonylchlorid zu 5-Acetyl-2-pyron-Derivaten cyclisieren; die Acetylgruppe läßt sich bei diesen Verbindungen, wie bei der Dehydracetsäure, hydrolytisch abspalten. Mit Propargylmalonylchlorid reagiert Acetessigester zum entsprechenden 3-Propargyl-2-pyron-Derivat 45 (R = -C≡C-CH₃)⁷⁹⁾.

Eigene Versuche zur Darstellung von 4-Hydroxy-2-pyronen 45 mit einer Carbäthoxygruppe in 5-Stellung (R = H) ergaben bei Anwendung des Boltze'schen Verfahrens dunkle, amorphe Produkte, aus denen keine einheitlichen Verbindungen isoliert werden konnten.

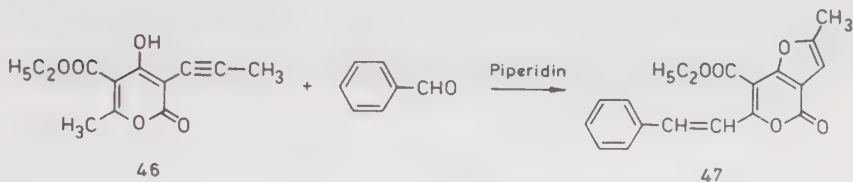
77) K.H.Boltze, K.Heidenbluth, Chem.Ber. 91, 2849 (1958)

78) A.Butt, A.Elvidge, J.chem.Soc.(London) 1963, 4483

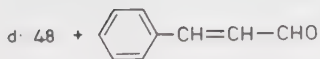
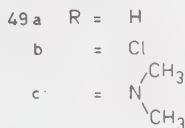
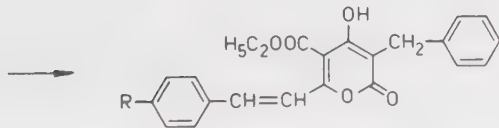
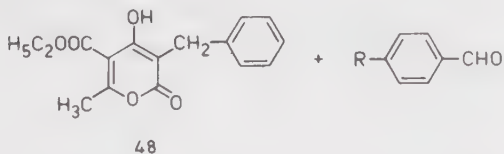
79) K.E.Schulte, J.Reisch, K.H.Kauder, Arch.Pharmaz. 295, 801 (1962)

3.3. Versuche zur Darstellung von Styrylderivaten aus 3-Benzyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-6-methyl-2-pyron

Wie Schulte und Mitarbeiter gezeigt haben, reagiert 3-Propargyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-6-methyl-2-pyron (46) in Gegenwart katalytischer Mengen Piperidin mit aromatischen Aldehyden zu dem Styrylderivat 47⁷⁹⁾. Dabei addiert sich die 4-Hydroxygruppe an die Dreifachbindung unter Ausbildung eines Furanringes, während der Aldehyd mit der 6-Methylgruppe zu einer Benzalgruppierung reagiert.



Nach dieser Vorschrift setzte ich das aus Acetessigester und Benzylmalonylchlorid in ca. 60 proz. Ausbeute darstellbare 3-Benzyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-6-methyl-2-pyron (48) mit verschiedenen aromatischen Aldehyden um. Ich erhielt dabei Styrylderivate in einer Ausbeute von ca. 30 Proz.



Durch Veränderung der Reaktionsbedingungen konnte ich die Ausbeute auf 50 Proz. steigern. Die Kondensation der aromatischen Aldehyde mit dem Triacetsäurelactonderivat 48 erfolgte entweder durch Erhitzen in Pyridin mit geringen Mengen Piperidin oder am Wasserabscheider mit Benzol als Schleppmittel und Piperidin als Katalysator; in Gegenwart saurer Katalysatoren gelang eine Kondensation nicht, die eingesetzten Substanzen ließen sich zurückgewinnen.

Zum Beweis der Struktur der Verbindungen 49 wurden neben den UV-Spektren (Abb.12) und den IR-Spektren vor allem die NMR-Spektren herangezogen. Das beim Ausgangsprodukt bei $\delta = 2,5$ ppm liegende Signal der 6-Methylgruppe ist verschwunden, dafür treten im Bereich von $\delta = 6,6 - 7,8$ ppm zahlreiche neue Signale auf, die den Protonen der Styrylgruppe zuzuordnen sind. Als Beispiel möchte ich das NMR-Spektrum des Styrylderivates 49a anführen (Abb.13).

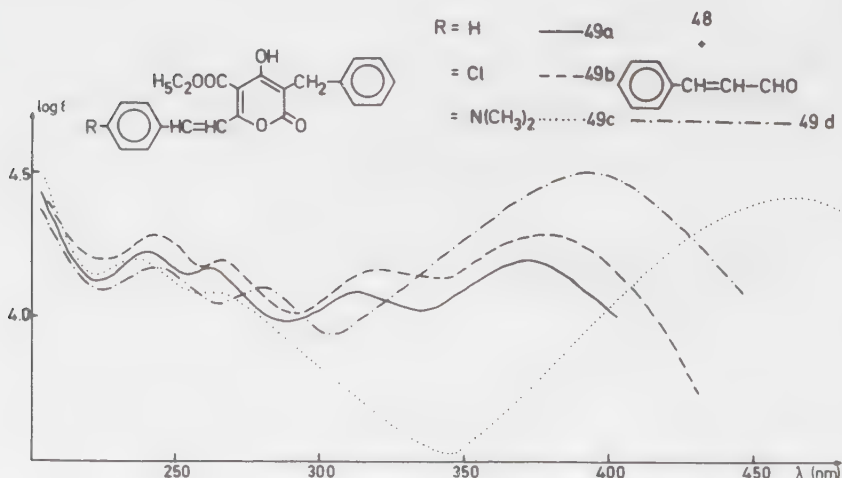


Abb. 12 UV-Spektren der Styrylderivate 49 a-d in Methanol

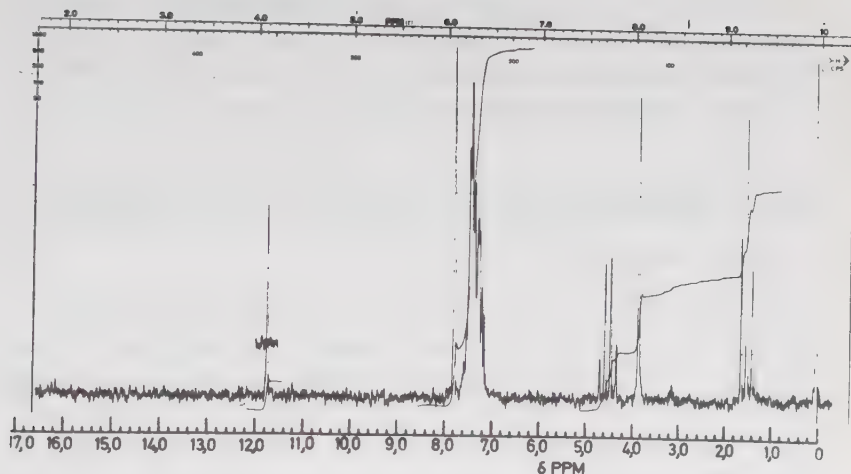


Abb.13 NMR-Spektrum des Styrylderivates 49a in CDCl_3

Neben den Signalen der Äthylgruppe (Triplett bei $\delta = 1,6$ ppm, Quadruplett bei $\delta = 4,5$ ppm), der Methylengruppe (Singulett bei $\delta = 3,85$ ppm) und der 4-Hydroxygruppe (Singulett bei $\delta = 11,8$ ppm) erscheint bei $\delta = 7,4$ ppm ein Zehnprotonenmultiplett und bei $\delta = 7,8$ ppm ein Singulett, dessen Intensität zwei Protonen entspricht. Letzteres ist den beiden olefinischen Protonen der Styrylgruppe zuzuordnen. Erfahrungsgemäß würde man für diese Gruppe mit einem Spektrum vom Typ AB rechnen. Das Auftreten eines Singuletts jedoch besagt, daß der Unterschied in der chemischen Verschiebung der beiden Kerne null ist, d.h. daß die Bandenanordnung hier einem A_2 -Spektrum entspricht. Eine Entscheidung zwischen cis- und trans-Anordnung der beiden olefinischen Protonen ist auf diesem Weg nicht möglich.

Dies steht im Gegensatz zu den Erfahrungen bei 5-unsubstituierten Styryl-2-pyron-Derivaten. Hier liegen eindeutig Spektren des AB-Typs vor; die Kopplungskonstanten zeigen, daß die Verbindungen in der Transform vorliegen⁸⁰⁾.

80) P.Beak, J.org.Chem. 27,3715(1962)

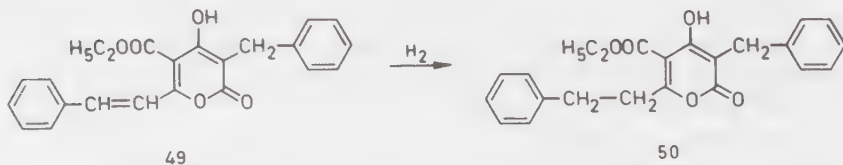
Die von mir zur Synthese von Styrylverbindungen verwendete Substanz 48 ist bereits pharmakologisch getestet worden. Es wurde eine schwache koronardilatatorische und spasmolytische Wirkung festgestellt⁸¹⁾.

3.3.1. Chemische Eigenschaften der dargestellten Styryl-2-pyron-Derivate

Bei diesen Verbindungen gibt sich die enolische Hydroxylgruppe in 4-Stellung des Pyronringes in alkoholischer Lösung durch eine dunkelrote Eisenchloridreaktion zu erkennen. Da die 4-Hydroxygruppe in den Verbindungen 49 a-d Bestandteil einer vinylogenen Säure ist, kann sie demnach zur Salz- bildung benutzt werden.

Da durch katalytisch angeregten Wasserstoff aus Yangonin racemisches Dihydrokawain hergestellt werden kann¹³⁾, sollte auch die Hydrierbarkeit der Verbindungen 49 a-d am Beispiel von 49a untersucht werden.

Bei Raumtemperatur kam die Hydrierung in Dioxan mit Palladium/Kohle nach Aufnahme von einem Äquivalent Wasserstoff zum Stillstand. Ein weiterer Hydrierversuch bei 65°C in Dioxan erbrachte kein anderes Ergebnis. Ich erhielt in beiden Fällen das gleiche Produkt, dessen UV-, IR- und NMR-Spektren zeigten, daß ausschließlich die 'exocyclische' Doppelbindung abgesättigt worden war.



81) H. Braenlich, Acta Biol. Med. Ger. 12, 704 (1964);
Chem. Abstr. 61, 13758 c

Im NMR-Spektrum von dem Hydrierungsprodukt 50 erscheint zusätzlich zu den im Spektrum der Ausgangssubstanz 49a gefundenen Banden bei $\delta = 3,05$ ppm ein Multipllett, dessen Intensität für vier Protonen spricht, dafür ist das Signal der olefinischen Protonen der Styrylgruppe verschwunden (Abb.14).

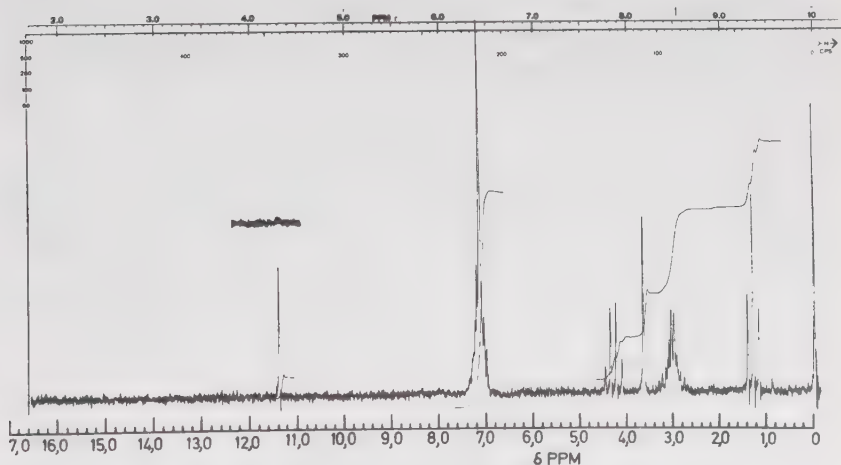


Abb.14 NMR-Spektrum des Hydrierungsproduktes 50 in CCl_4

Die UV-Absorptionskurve des 6-Phenyläthyl-2-pyrone 50 zeigt einen ähnlichen Verlauf wie die Kurve des 6-Methyl-2-pyron-Derivates 48 (Abb. 15), während das Styrylderivat 49a ein wesentlich weiter im Sichtbaren liegendes Maximum hat.

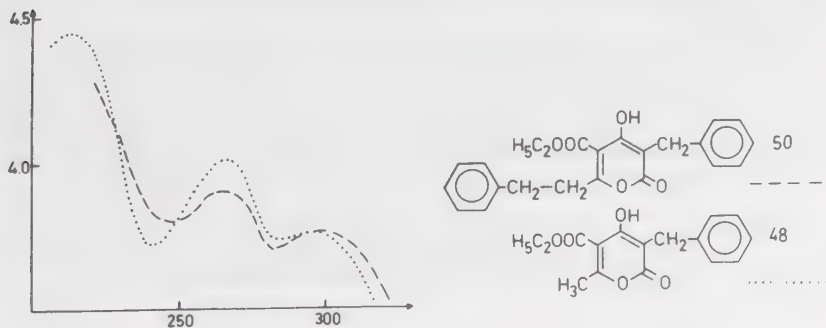


Abb.15 UV-Spektrum der 2-Pyrone 48 und 50 in Methanol

3.4. Umsetzungen von Kawain und Dihydrokawain mit elektrophilen Reagenzien

Kawain und Dihydrokawain sind Verbindungen, die sich nur in organischen Lösungsmitteln lösen. Um zu wasserlöslichen Substanzen zu gelangen, versuchte ich, geeignete Substituenten einzuführen. Da 4-Hydroxy-2-pyrone leicht in 3-Stellung elektrophil substituiert werden können (s.S.23), wollte ich zunächst die Enoläthergruppe des Kawains bzw. Dihydrokawains spalten. Da zu erwarten war, daß eine Enolätherspaltung mit Hilfe von Alkalien gleichzeitig eine Aufspaltung des Pyronringes mit anschließender Eliminierung von Wasser zur Folge haben würde³⁾, versuchte ich, durch Erhitzen der Verbindungen mit Bromwasserstoff oder Natriumjodid/Eisessig oder Pyridin/Chlorwasserstoff die 4-Hydroxyverbindungen darzustellen. Die Versuche blieben erfolglos; entweder zersetzten sich die Pyrone oder die Ausgangsprodukte konnten zurück-erhalten werden.

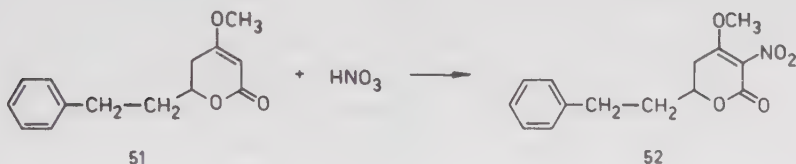
Daraufhin untersuchte ich die Bedingungen für eine Mannich-Kondensation von Dihydrokawain mit Formaldehyd und Piperidin bzw. Paraldehyd und Piperidinhydrochlorid. Da ich nach diesen Umsetzungen wiederum nur die Ausgangsprodukte isolieren konnte, versuchte ich, Dihydrokawain bzw. Kawain mit Dimethylaminomethanol oder Morphinomethanol umzusetzen. Auch in diesen Fällen ließen sich Mannichbasen nicht isolieren.

Versuche zur Einführung von Acylgruppen blieben ebenfalls ohne Erfolg.

Die Einwirkung von Schwefelsäure auf Kawain führte nicht zu einem Sulfonsäure-Derivat und auch der Versuch einer Epoxydierung mit Eisessig/Wasserstoffperoxyd schlug fehl. Lediglich die Nitrierung von Dihydrokawain (51) führte zu einem stickstoffhaltigen Produkt, das sich beim Erhitzen

Der Firma Spezialchemie G.m.b.H. & Co, München, danke ich für die mir zur Verfügung gestellten Substanzen Kawain und Dihydrokawain.

auf den Schmelzpunkt unter Braunfärbung und Gasentwicklung verflüssigte. Auf Grund der Analysenergebnisse kann ein Mono-Nitro-Derivat angenommen werden.



Für die angegebene Formulierung sprechen die IR- und NMR-Spektren der Verbindung 52.

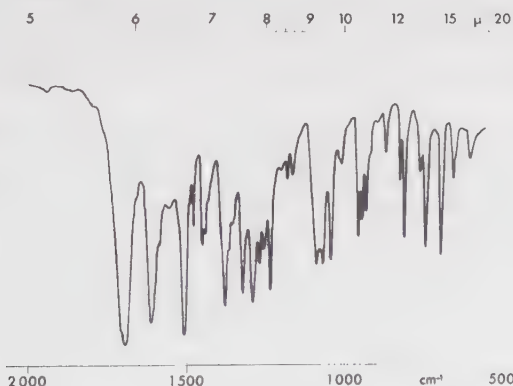


Abb.16 Ausschnitt des IR-Spektrums des Nitroderivates 52

Im IR-Spektrum von 52 erscheint bei 1700/cm eine Carbonylbande; die Bande bei 1620/cm kann der C-3/C-4 Doppelbindung zugeordnet werden (Abb.16).

Das im NMR-Spektrum von 51 bei $\delta = 5,1$ ppm auftretende Signal des olefinischen Protons ist bei dem Nitroderivat 52 verschwunden; die Signallagen der übrigen Protonen veränderten sich nur unwesentlich (Abb.17).

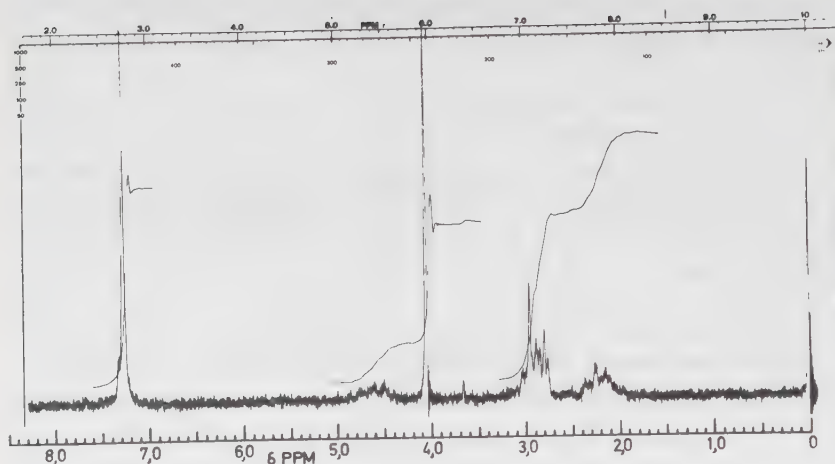


Abb.17 NMR-Spektrum des Nitroderivates 52 in CF_3COOH

Von Verbindung 52 wurde auch ein Massenspektrum angefertigt. Für das Moleküllion konnte kein Peak registriert werden, dagegen zeigt das Spektrum bei m/e 44 ein Kohlendioxyd- und bei m/e 91 ein Tropyliumion an. Ein Fragment $M-160$, das bei m/e 117 registriert wird, deutet auf ein Phenylpropylion hin, das durch Zerfall des Pyronringes entstanden ist. Dasselbe Bruchstück tritt nämlich auch im Massenspektrum von Dihydrokawain (51) auf⁸²⁾.

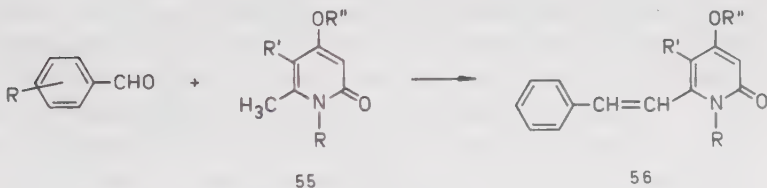
Abschließend ist festzustellen, daß die Einführung löslichkeitsverbessernder Substituenten besser über ungesättigte Styryl-2-pyron-Derivate vom Typ des Yangonins erfolgen sollte. Bei diesen Verbindungen gelingt es nämlich, die 4-Methoxylgruppe aufzuspalten⁷⁵⁾. Dabei entstehen Substanzen von der Art der β -Dicarbonylverbindungen, die am Kohlenstoffatom 3 besser elektrophil substituierbar sein müßten.

82) M.Pailer, G.Schaden, R.Hänsel, Mh.Chem. 96, 1842 (1965)

4. Darstellung von 6-Styryl-2-pyridon-Derivaten

4.1. Darstellung von 4-Hydroxy-2-pyridon-Abkömmlingen

In Analogie zur Darstellung von Styryl-2-pyron-Derivaten wollte ich nun Möglichkeiten zur Synthese von Styryl-2-pyridon-Abkömmlingen untersuchen. Dazu sollten 6-Methyl-4-hydroxy-2-pyridone des Typs 55 mit aromatischen Aldehyden zu den entsprechenden Styrylderivaten 56 umgesetzt werden.



2-Pyridone des Typs 55 sind von Arndt¹⁵⁾, v.Pechmann⁸³⁾ und Mallams⁸⁴⁾ durch Einwirkung von Ammoniak oder primären Aminen auf entsprechende 2-Pyron-Derivate dargestellt worden bzw. durch intramolekulare Umlagerung von Pyronverbindungen, die das Stickstoffatom bereits in einer Seitenkette enthalten. In neuerer Zeit haben Ziegler und Mitarbeiter gezeigt, daß es gelingt, in brauchbaren Ausbeuten durch Reaktion von Enaminen mit Malonylchlorid oder Malonsäure⁸⁵⁾ bzw. Kohlen-suboxyd⁸⁶⁾ 4-Hydroxy-2-pyridon-Derivate herzustellen. Mir schien die Anwendung des Zieglerschen Verfahrens zur Darstellung von Styryl-Verbindungen deshalb besonders sinnvoll, weil man hier 2-Pyridone mit einer Carbäthoxygruppe in 5-Stellung und einer Methylgruppe in 6-Stellung erhält.

83) v.Pechmann, Liebigs Ann.Chem. 273,209

84) A.K.Mallams, J.org.Chem. 29,3555(1964)

85) E.Ziegler, F.Hradetzky, K.Beleggratis, Mh.Chem. 96,1347(1965)

86) E.Ziegler, F.Hradetzky, Mh.Chem. 95,1247(1964)

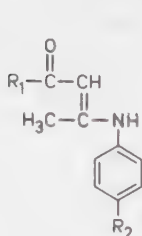
87) H-Henecka in Houben-Weyl, Thieme-Verlag Stuttgart, 1952
Bd.8 S.627

Diese Gruppierung ließ eine erhöhte C-H-Acidität der Methylgruppe erwarten. Außerdem schien mir eine Carbonsäuregruppe in 5-Stellung von Styrylpyridonen im Hinblick auf die pharmakologische Verwendung (Löslichkeit, Salzbildung) von Wert zu sein.

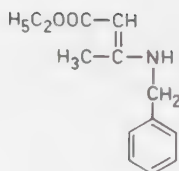
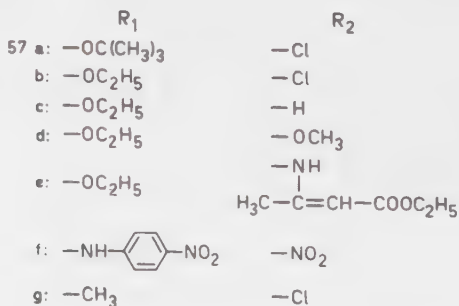
4.2. Darstellung und Eigenschaften von Enaminen

4.2.1. Darstellung von Enaminen

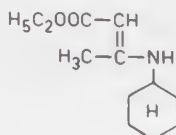
Ausgangssubstanzen zur Herstellung von 2-Pyridonen nach dem Ziegler'schen Verfahren sind Enamine, die durch Reaktion von β -Dicarbonylverbindungen mit primären Aminen hergestellt werden. So entsteht aus Acetessigester und aromatischen Aminen in Gegenwart saurer Katalysatoren unter Wasserabspaltung β -Arylamino-crotonsäureäthylester und aus Acetylaceton und aromatischen Aminen 2-Arylamino-2-penten-3-on⁸⁷⁾. Durch Erwärmen einer Mischung von β -Dicarbonylverbindung und Amin unter Zugabe einer geringen Menge Salzsäure oder durch Kochen in Benzol am Wasserabscheider stellte ich folgende Enamine her:



57



58

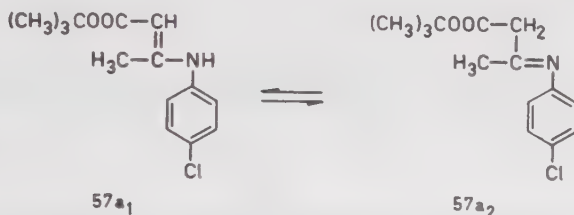


59

Versuche, aus Acetessigsäurediäthylamid und Anilin ein entsprechendes Enamin herzustellen, blieben ohne Erfolg.

4.2.2. Enamin-Ketimin-Tautomerie

Primäre aromatische Amine reagieren mit β -Dicarbonylverbindungen zu Kondensationsprodukten, die als Enamine 57a₁ oder Azomethine 57a₂ formuliert werden können.



Nach Auwers⁸⁸⁾ liegt dieses Enamin-Ketimin-Gleichgewicht ganz auf der Seite des Enamins. Er kam zu dieser Folgerung durch Bestimmung der Molekularrefraktion des β -Amino-crotonsäureäthylesters und verwandter Verbindungen. Von Glickman⁸⁹⁾ wurde gezeigt, daß die bei der Umsetzung von sekundären Aminen mit β -Dicarbonylverbindungen entstehenden Reaktionsprodukte, die als Enamine vorliegen müssen, in ihren optischen Eigenschaften mit denen der Produkte gut übereinstimmen, die aus primären Aminen hergestellt worden sind. Nach Dudek⁹⁰⁾ ist die NMR-Spektroskopie geeignet, über die Gleichgewichtslage einer Enamin-Ketimin-Tautomerie bei Reaktionsprodukten von Aminen und β -Dicarbonylverbindungen Auskunft zu geben.

88) K.v.Auwers, Ber.dtsch.chem.Ges. 63,1072(1930)

89) S.A.Glickman, J.Amer.chem.Soc. 67,1017(1945)

90) G.O.Dudek, J.Amer.chem.Soc. 83,2099(1961)

Ich habe die NMR-Spektren einer Reihe von β -Arylamino-crotonsäureestern gemessen und möchte hier als Beispiel das NMR-Spektrum des Enamins 57a diskutieren.

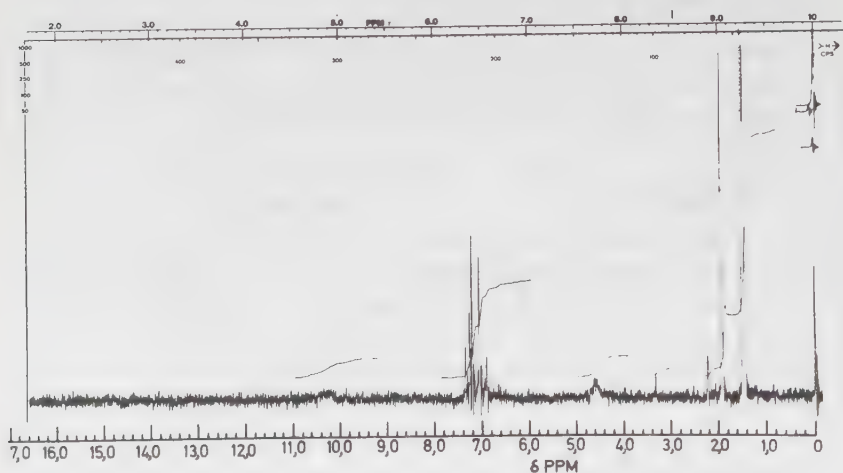


Abb.18a NMR-Spektrum des Enamins 57a in CDCl_3

Der t-Butylgruppe ist das Singulett bei $\delta = 1,5$ ppm, der Methylgruppe das Singulett bei $\delta = 1,9$ ppm, dem olefinischen Proton das Multipllett bei $\delta = 4,6$ ppm, den aromatischen Protonen das Multipllett bei $\delta = 7,1$ ppm und dem Aminoproton die breite Bande bei $\delta = 10,3$ ppm zuzuordnen. Das Auftreten der kleinen Signale bei $\delta = 2,3$ und $3,3$ ppm, die auch bei den Verbindungen 57 b, e, f zu beobachten sind, möchte ich folgendermaßen erklären: Wenn eine Enamin-Ketimin-Tautomerie vorliegt, müssen für die Methylgruppe zwei verschiedene Signale erwartet werden. Im Falle des Enamins ist die Methylgruppe einer C=C-Bindung benachbart 57a₁, wenn ein Ketimin vorliegt, sitzt die Methylgruppe an einer C=N-Bindung 57a₂. Wie ich noch zeigen werde, ist das große Signal bei 1,9 ppm durch die Strukturformel 57a₁, das kleine Signal bei 2,3 ppm durch die Strukturformel 57a₂ zu erklären. Die Summe der Intensitäten der beiden Methylsignale repräsentiert drei Protonen.

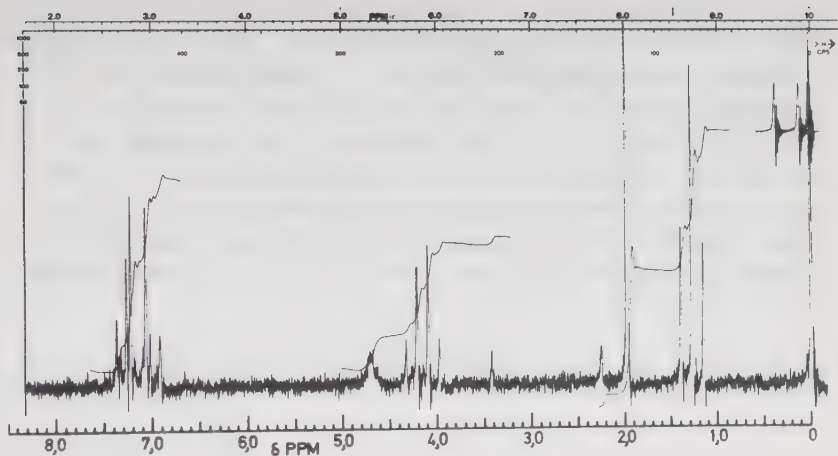


Abb.18b NMR-Spektrum des Enamins 57b in CDCl_3

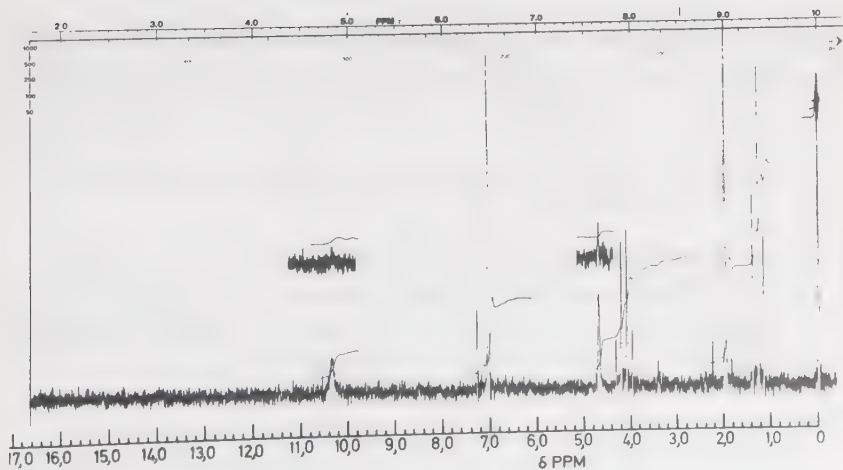


Abb.18c NMR-Spektrum des Enamins 57e in CDCl_3

Entsprechendes gilt für das olefinische Proton in Formel 57a₁ bzw. für die Methylengruppe in 57a₂. Die Methylengruppe absorbiert als Singulett bei $\delta = 3,3$ ppm, während das olefinische Proton auf Grund der allylischen Kopplung als Multiplett bei $\delta = 4,6$ ppm erscheint. Die Zuordnung des Methyl- bzw. Methylen-signals war durch Auswerten des NMR-Spektrums von β -Piperidino-crotonsäureäthylester möglich. Hier liegt das Methylsignal bei $\delta = 2,35$ ppm, das Methinproton wird durch ein Signal bei $\delta = 4,6$ ppm wiedergegeben (Abb.19)

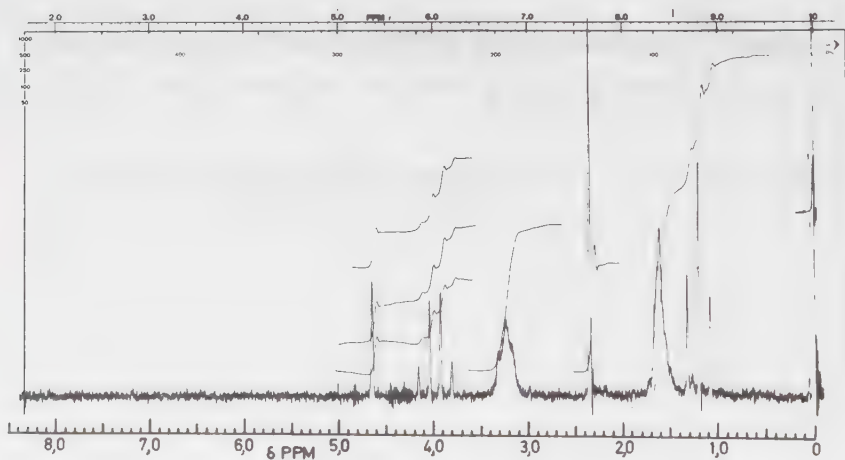


Abb.19 NMR-Spektrum von β -Piperidino-crotonsäureäthylester in Chloroform

Im NMR-Spektrum von 57a liegt bei $\delta = 10,3$ ppm das Signal des NH-Protons als flache, breite Bande vor. Die einem Proton zukommende Intensität erhält man erst nach Addition der Integralkurven der NH- und CH₂-Banden.

Betrachtet man das Verhältnis der Intensitäten der NH- und CH₂-Signale oder das der beiden Methylsignale, so ergibt sich, daß in Chloroform ca. 10 Proz. der Moleküle in der Ketimin-, der Rest in der Enaminform vorliegen.

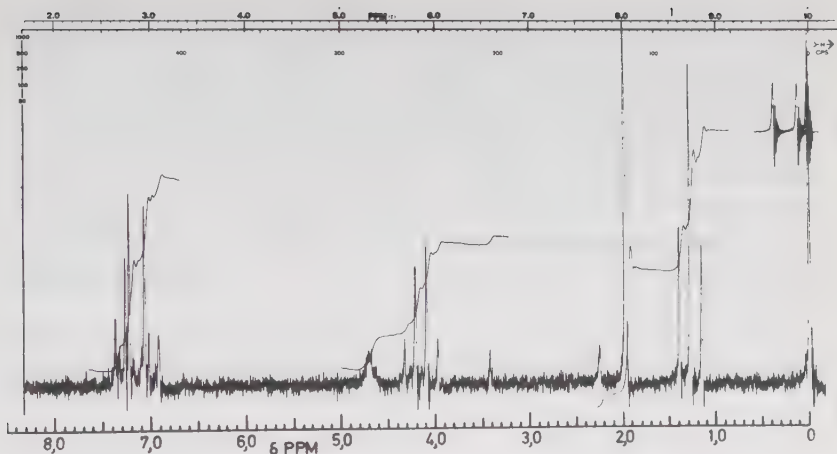


Abb.18b NMR-Spektrum des Enamins 57b in CDCl₃

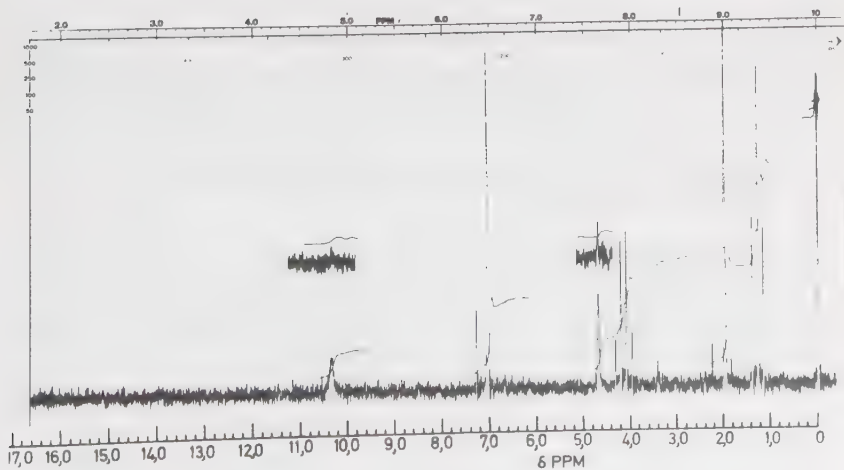


Abb.18c NMR-Spektrum des Enamins 57e in CDCl₃

Entsprechendes gilt für das olefinische Proton in Formel 57a₁ bzw. für die Methylengruppe in 57a₂. Die Methylengruppe absorbiert als Singulett bei $\delta = 3,3$ ppm, während das olefinische Proton auf Grund der allylischen Kopplung als Multiplett bei $\delta = 4,6$ ppm erscheint. Die Zuordnung des Methyl- bzw. Methylensignals war durch Auswerten des NMR-Spektrums von β -Piperidino-crotonsäureäthylester möglich. Hier liegt das Methylsignal bei $\delta = 2,35$ ppm, das Methinproton wird durch ein Signal bei $\delta = 4,6$ ppm wiedergegeben (Abb.19)

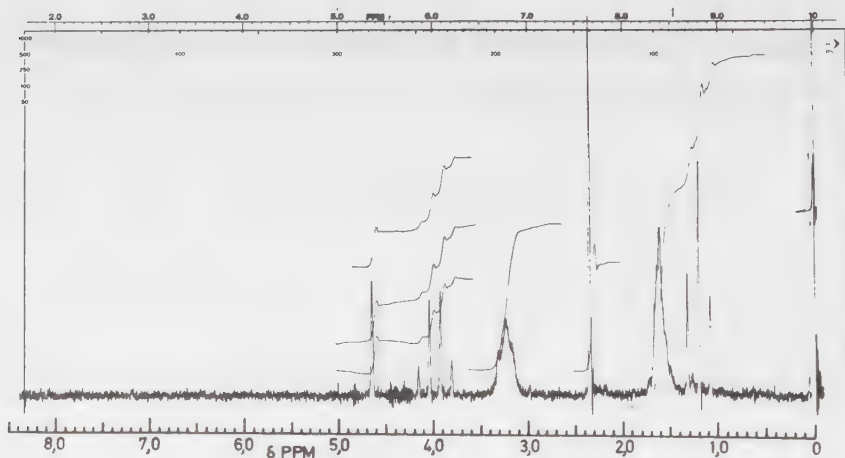


Abb.19 NMR-Spektrum von β -Piperidino-crotonsäureäthylester in Chloroform

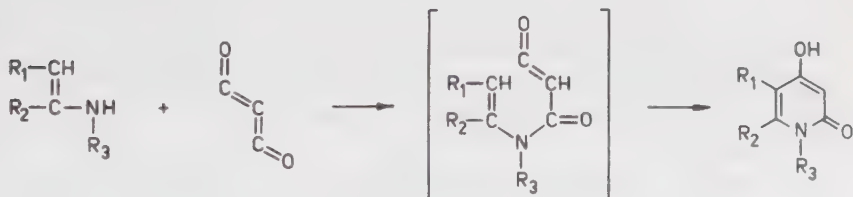
Im NMR-Spektrum von 57a liegt bei $\delta = 10,3$ ppm das Signal des NH-Protons als flache, breite Bande vor. Die einem Proton zukommende Intensität erhält man erst nach Addition der Integralkurven der NH- und CH₂-Banden.

Betrachtet man das Verhältnis der Intensitäten der NH- und CH₂-Signale oder das der beiden Methylsignale, so ergibt sich, daß in Chloroform ca. 10 Proz. der Moleküle in der Ketimin-, der Rest in der Enaminform vorliegen.

Ein ähnliches Ergebnis fanden russische Untersucher⁹¹⁾. Sie erhielten nach Umsetzung von optisch aktivem α -Phenyläthylamin mit Acetessigester zwei Isomere. Durch Bestimmung der Mutarotation der beiden isomeren Verbindungen in verdünnter methanolischer Lösung ermittelten sie, daß 68 Proz. der Moleküle als Enamine und 32 Proz. als Ketimine vorliegen.

4.3. Reaktionen von Enamin-Derivaten mit Malonylchlorid bzw. Malonsäure

Ziegler und Mitarbeiter haben für das von ihnen gefundene Pyridon-Herstellungungsverfahren einen Reaktionsmechanismus formuliert. Bei dieser Reaktion des Enamins mit Kohlensäure addieren sich CH- und NH-Gruppen des Enamins an das bifunktionelle Keten⁸⁶⁾.



Eine doppelte Enaminacylierung erfolgt bei der Umsetzung mit Malonsäuredichlorid bzw. Malonsäure/Acetanhydrid.

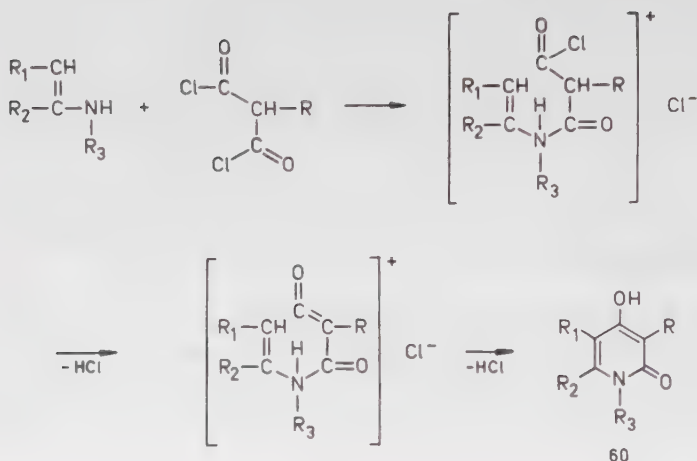
Benary⁹²⁾ zeigte schon vor 60 Jahren, daß Enamine am β -C-Atom oder an der Aminogruppe leicht durch Säurechloride acyliert werden können.

Nach Ziegler⁹³⁾ entsteht bei der Umsetzung mit Malonylchlorid zunächst ein quartäres Ammoniumsalz, dann unter Abspaltung von Chlorwasserstoff ein nicht faßbares, substituiertes Keten, das sich unter nochmaliger Chlorwasserstoffabspaltung an die Enaminkomponente addiert. Es bildet sich ein substituiertes 4-Hydroxy-2-pyridon des Typs 60.

91) V.M.Potapov, F.A.Trofimov, A.P.Terentev, Doklady Akad. Nauk SSSR 134, 609 (1960); Chem. Abstr. 55, 6414 h

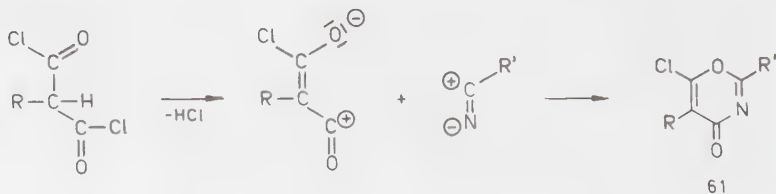
92) E.Benary, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 3912 (1909)

93) E.Ziegler, G.Kleineberg, Mh. Chem. 96, 1360 (1965)



Daß ein quartäres Salz entsteht, kann durch die Umsetzung mit disubstituiertem Malonylchlorid gezeigt werden. Es bildet sich ein Addukt, das nun keine Tendenz mehr zur Ringbildung hat⁹³⁾.

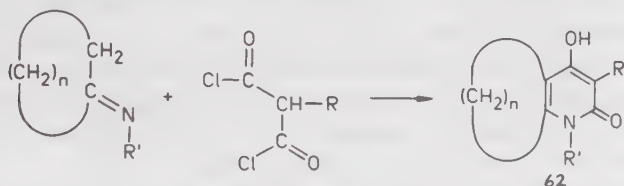
Als Bestätigung für die formulierte Ketenzwischenstufe führt Ziegler die Umsetzung von Nitrilen mit monosubstituierten Malonylchloriden an⁹⁵⁾. Hierbei entstehen unter Chlorwasserstoffentwicklung 1,3-Oxazin-Derivate des Typs 61. Der abgespaltene Chlorwasserstoff kann hier nur aus dem Malonylchlorid stammen.



95) E. Ziegler, G. Kleineberg, H. Meindl, Mh. Chem. 97, 10 (1966)

Außerdem konnte Ziegler IR-spektroskopisch die Entstehung von Keten säurechloriden aus Malonsäuredichlorid nachweisen⁹⁶⁾. In Lösung entweicht bei 80 - 100°C Chlorwasserstoff und es erscheinen im Bereich von 2050 - 2080/cm Ketenbanden. Diesen Angaben widersprechen jedoch die Untersuchungen von Martin und Mitarbeitern⁹⁷⁾, die aus aliphatischen und aromatischen Amiden und aus Enaminen mit Dimethylmalonylchlorid Oxazin- bzw. Pyridin-Derivate erhielten. Hier können Keten-Abkömmlinge als Zwischenprodukte nicht formuliert werden.

4-Hydroxy-2-pyridone des Typs 62 konnten Ziegler und Mitarbeiter auch durch Reaktion von Kondensationsprodukten aus cyclischen Ketonen und aromatischen Aminen mit Malonylchlorid bzw. Kohlensuboxyd erhalten⁹⁸⁾.



Bei der Umsetzung von Anilen cyclischer Ketone mit Malonsäure in Acetanhydrid jedoch wurden Spiro-cyclohexan-oxazin-Derivate 63 isoliert, die mit Phosphoroxychlorid leicht in die entsprechenden 4-Hydroxy-Verbindungen 64 umgelagert werden konnten⁹⁹⁾.

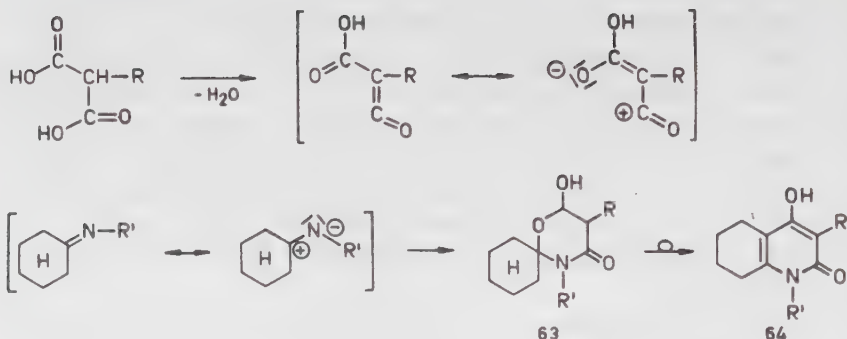
96) E. Ziegler, H. Sterk, Mh. Chem. 98, 1104 (1967)

97) C. F. Martin, K. C. Brannock, R. H. Meen, J. org. Chem. 31, 2966 (1966)

98) E. Ziegler, F. Hradetzky, M. Eder, Mh. Chem. 97, 1394 (1966)

E. Ziegler, G. Kleineberg, K. Beleggratis, Mh. Chem. 98, 77 (1967)

99) E. Ziegler, K. Beleggratis, G. Brus, Mh. Chem. 98, 555 (1967)



Ein anderes Verfahren zur Darstellung von 4-Hydroxy-2-pyridonen geht von Diketen aus. Nach der Umsetzung von Diketen mit aromatischen Aminen erhält man neben Acetoacetaniliden 3-Acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyridone; mit 80 proz. Schwefelsäure ist die Acetylseitenkette abspaltbar¹⁰⁰⁾. Andere japanische Untersucher benutzten als Amin Aminotropolon und erhielten mit Diketen ein entsprechendes 2-Pyridon¹⁰¹⁾. Läßt man dagegen Diketen mit Thioamiden reagieren, so bilden sich unter Austritt von Schwefelwasserstoff direkt 6-substituierte 4-Hydroxy-2-pyridone¹⁰²⁾. Über die Darstellung von N-Alkoxy-4-hydroxy-2-pyridon-Derivaten berichteten in jüngster Zeit Ziegler und Beleggratis. Durch Reaktion von Ketoxim-O-Alkyläther mit monosubstituierten Malonylchloriden entstanden die genannten Verbindungen¹⁰³⁾.

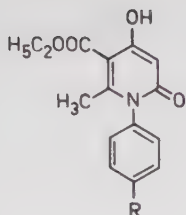
Nach dem Ziegler'schen Verfahren⁸⁵⁾ erhielt ich in guten Ausbeuten die 2-Pyridone 65 a-c, die in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften den Literaturangaben entsprachen.

100) T.Kato, Y.Kubota, Yakugaku Zasshi 87, 1212 (1967)

101) S.Seto, H.Sasaki, K.Ogura, Bull.chem.Soc. Japan 39, 281 (1966)

102) T.Kappe, I.Maninger, E.Ziegler, Mh.Chem. 99, 85 (1968)

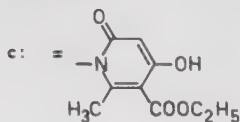
103) E.Ziegler, K.Beleggratis, Mh.Chem. 99, 995 (1968)



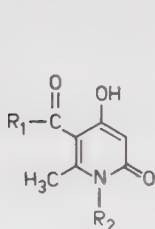
65

65 a: R = H

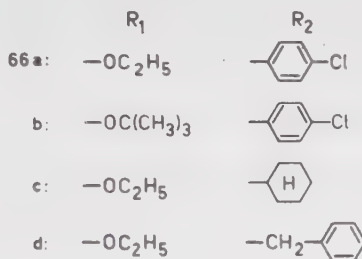
b: = OCH₃



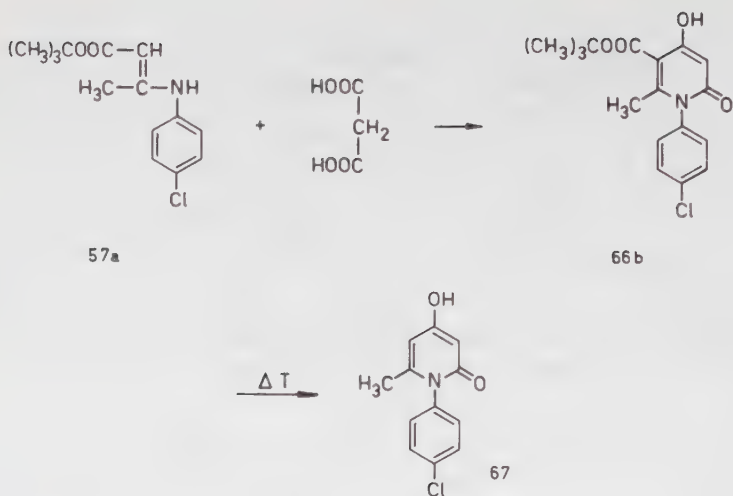
In gleicher Weise stellte ich die in der Literatur noch nicht beschriebenen Pyridone 66 a-d her.



66



Die Verbindung 66b wurde auf Grund der Thermolabilität der t-Butylgruppe aus dem Enamin 57a und Malonsäure in Acetanhydrid bei Raumtemperatur synthetisiert. Die Ausbeute betrug hier nur 35 Proz. Beim Erhitzen der Substanz über den Schmelzpunkt spaltete die t-Butylestergruppe auf; es entstand unter Abspaltung von Kohlendioxyd N-(p-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-methyl-2-pyridon (67).



Der Strukturbeweis für das Pyridon 66b ließ sich mit Hilfe des NMR-Spektrums führen. Das Singulett für die t-Butylgruppe erscheint bei $\delta = 1,6$ ppm, das für die Methylgruppe bei $\delta = 2,3$ ppm. Das Singulett bei $\delta = 5,8$ ppm ist dem olefinischen Proton am Kohlenstoffatom 3 zuzuordnen. Ferner ist das Aromatenmultiplett bei $\delta = 7,2$ ppm und die 4-Hydroxygruppe als breite Bande bei $\delta = 11,4$ ppm zu erkennen. Beim Schütteln mit Deuteriumoxyd verschwindet das Protonensignal der Hydroxylgruppe.

Das für N-Aryl-2-pyridone angegebene Ziegler-Verfahren ist auch für die Darstellung von N-Alkyl-2-pyridonen anwendbar, wie ich durch die Synthesen der Verbindungen 66c und 66d zeigen konnte.

Die Bestätigung der angegebenen Strukturen war durch die NMR-Spektren möglich.

Die Äthylgruppe in Verbindung 66c wird durch das Triplett bei $\delta = 1,4$ ppm und durch das Quadruplett bei $\delta = 4,4$ ppm repräsentiert. Die breite Bande bei $\delta = 1,5$ ppm gibt die Methylenprotonen des Cyclohexylringes wieder. Das Singulett

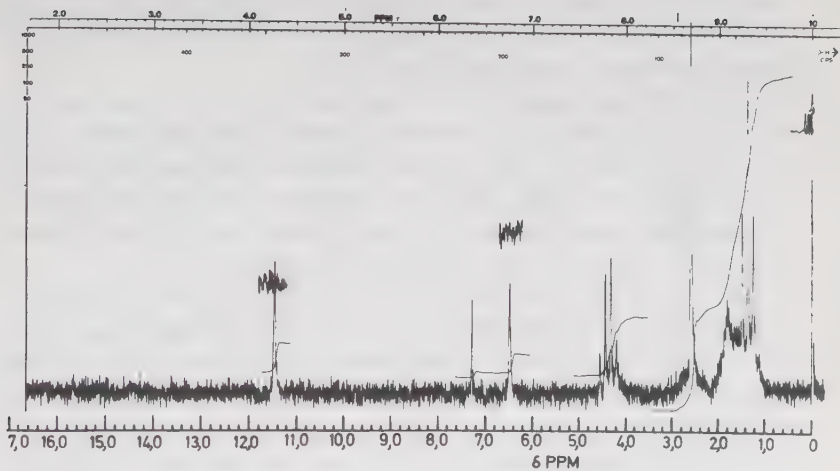


Abb.20 NMR-Spektrum des 4-Hydroxy-2-pyridons 66c in CDCl_3

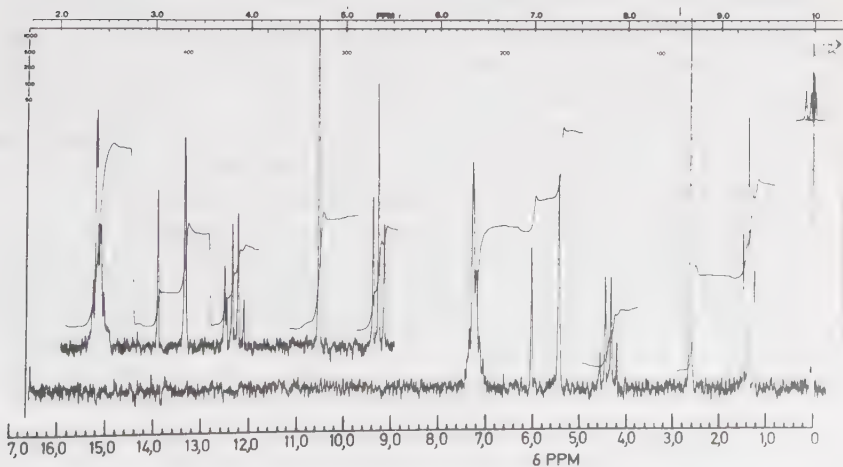


Abb.21 NMR-Spektrum des 4-Hydroxy-2-pyridons 66d in CDCl_3

bei $\delta = 6,25$ ppm ist dem C-3 Proton und das bei $\delta = 11,4$ ppm dem Hydroxylproton zuzuordnen. Beide Protonen lassen sich gegen Deuterium austauschen (Abb.20).

Auch das IR-Spektrum von 66c spricht für die angegebene Struktur. Auffällig sind die starken Absorptionen im Bereich von 3200 - 2500/cm, die für intramolekulare Chelat-Wasserstoff-Brücken sprechen. Bei 2925/cm erscheint eine C-H Valenzschwingungsbande. Carbonylbanden liegen bei 1700/cm (Ester-carbonyl) und bei 1645/cm (Lactamcarbonyl).

Bei dem N-Benzyl-pyridon-Derivat 66d ist im NMR-Spektrum (Abb.21) das Triplett bzw. Quadruplett der Äthylgruppe bei $\delta = 1,4$ bzw. 4,4 ppm zu finden. Das Signal des 6-Methylsubstituenten erscheint bei $\delta = 2,6$ ppm, die Methylengruppe wird durch eine Bande bei $\delta = 5,4$ ppm und das C-3 Proton durch ein Singulett bei $\delta = 6,0$ ppm wiedergegeben. Bei $\delta = 7,2$ ppm erscheint das Signal der aromatischen Protonen.

4.4. Chemische Eigenschaften der dargestellten Pyridone

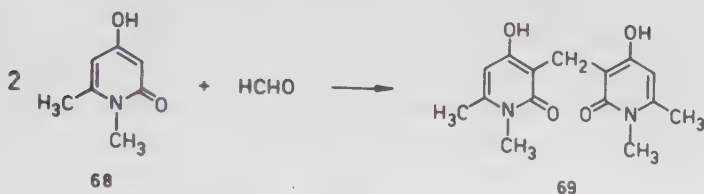
Aus der Literatur ist bekannt, daß 2-Pyridone am Kohlenstoffatom 3 bzw. 5 elektrophil substituierbar sind¹⁰⁴⁾. Ferner sind Untersuchungen publiziert worden, wonach 4-Hydroxy-2-pyridone mittels Polyphosphorsäure und Eisessig in 3-Stellung acyliert werden können¹⁰⁵⁾.

Mir gelangen bei den Pyridonen 65b und 66a Umsetzungen dieser Art am Kohlenstoffatom 3 nicht. Acylierungen mit Friedel-Crafts-Katalysatoren waren ebenso erfolglos wie Versuche zur Darstellung einer Mannich-Base; weiterhin schlugen Versuche zur Sulfonierung, Formylierung nach Vilsmeier und Nitrierung der Pyridone fehl. In allen Fällen gewann ich das Ausgangsprodukt zurück. Offensichtlich schwächt die Carboxygruppe in den Pyridonen den elektrophilen Charakter dieser Verbindungen. Daß ein derartiger Effekt angenommen werden kann, zeigt auch die Kondensation von 1,6-Dimethyl-4-hydroxy-2-pyridon (68) mit Formaldehyd. Es entsteht das

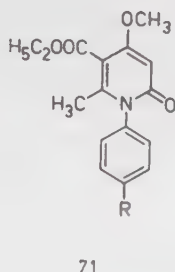
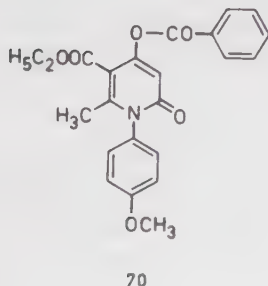
104) Rodd, Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Amsterdam 1957, Vol.IV, S.544

105) N.S.Vulfson, G.M.Sukhotina, L.B.Senyavina, Izv.Akad. Nauk SSSR, Ser.Khim. 1966, 1605; Chem.Abstr. 66,94885 e

Dipyridonylmethan-Derivat 69, dessen Struktur mit Hilfe des NMR-Spektrums bewiesen werden konnte.



Unter den gleichen Bedingungen war es nicht möglich, von Verbindung 65b ein entsprechendes Produkt herzustellen. Mit Benzoylchlorid konnte ich die 4-Hydroxygruppe in Verbindung 65b acylieren, also das vinyloge Anhydrid 70 darstellen. Mit Dimethylsulfat gelang es, den Enoläther 71 zu gewinnen.



71 a: R = OCH₃
b: = Cl

In den Abbildungen 22 und 23 sind die NMR-Spektren der O-substituierten 2-Pyridone 70 und 71 wiedergegeben. Die Zuordnung der einzelnen Protonen wurde mit kleinen Buchstaben durchgeführt.

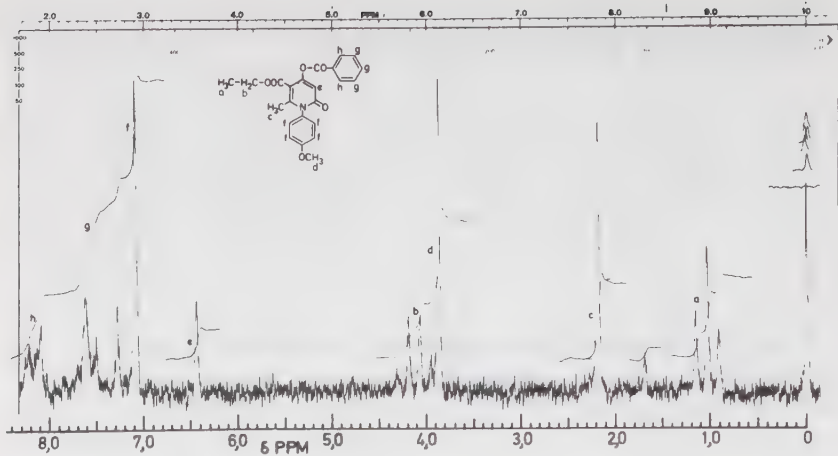


Abb.22 NMR-Spektrum der Verbindung 70 in CDCl₃

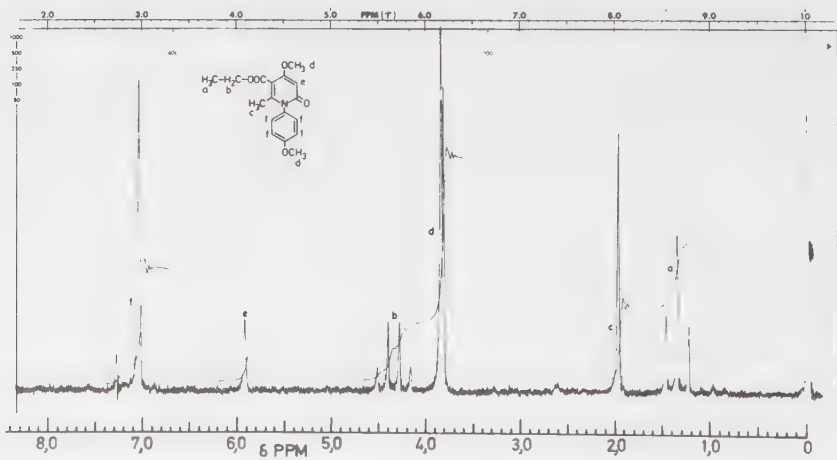


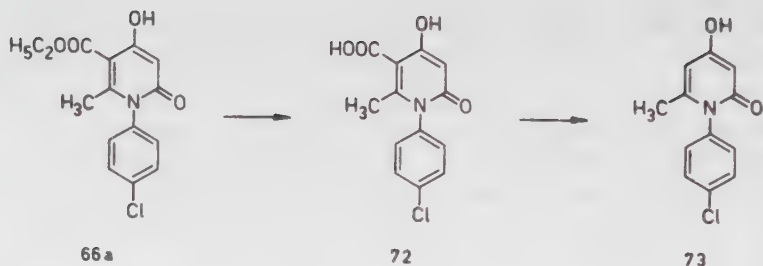
Abb.23 NMR-Spektrum der Verbindung 71 in CDCl₃

Interessant ist das UV-Spektrum von Verbindung 71. In Methanol gemessen liegt das Absorptionsmaximum bei 281 nm, das sich bei der Messung in konzentrierter Schwefelsäure hypsochrom nach 264 nm verschiebt. Diese Erscheinung, die durch Zunahme des aromatischen Charakters des Heterocyclus zu erklären ist, zeigt sich auch im NMR-Spektrum. In Trifluoressigsäure erscheint das Signal des C-3 Protons bei $\delta = 6,8$ ppm. Es ist damit im Vergleich zur Messung in Chloroform um 0,9 ppm nach niederem Feld verschoben.

Die Methylierung, d.h. die Fixierung der Enolstruktur, führt offensichtlich nicht zu einer Veränderung der Molekülstruktur. Das UV-Maximum der unmethylierten Verbindung stimmt mit dem des 4-Methoxy-Derivates überein, so daß für die Substanzen 65 und 66 die 4-Hydroxyform als gesichert angesehen werden kann. Dafür spricht auch eine positive Eisenchlorid-Reaktion und der negative Ausgang der Umsetzung von 65b mit Orthoameisensäureäthylester, wie es nach Gleichung 37 bei den Pyrononen möglich ist. Somit ist die Existenz von "Pyridononen" auszuschließen.

Die Umsetzung von 65b mit N,N-Dimethylacetamidacetal führte auch hier zu einer O-Methylierung, wie aus dem Vergleich mit dem aus 65b und Dimethylsulfat entstandenen Produkt 71 gezeigt werden konnte.

Es lag nun nahe, die Reaktionsfähigkeit der Estergruppe in 5-Stellung der Verbindungen 65b und 66a zu untersuchen und diese zur Verbesserung der Löslichkeiten bzw. zur Veränderung der pharmakologischen Eigenschaften auszunutzen. Es zeigte sich, daß sich diese Gruppe gegenüber primären und sekundären Aminen als sehr stabil erwies. Sogar nach längerem Kochen in Anilin als Lösungsmittel oder nach Behandlung der Substanzen mit flüssigem Ammoniak unter höherem Druck konnte kein Säureamid isoliert werden. Jedoch gelang es, die Estergruppe in Verbindung 66a durch Erwärmen mit wäßriger Bariumhydroxydlösung zu verseifen und die so gebildete Säure 72 durch Erhitzen in Chinolin zu dem bereits auf einem anderen Wege hergestellten Pyridon 73 zu decarboxylieren.



Der IR-spektroskopische Vergleich der Verbindungen 66a, 72 und 73 ermöglicht eine Zuordnung charakteristischer Banden. Im Spektrum von 66a liegt die Estercarbonylbande bei 1750/cm und bei 1665/cm die Lactamcarbonylbande. Starke Absorptionen im Bereich von 2500 - 3000/cm sprechen für intramolekulare Chelat-Wasserstoffbrücken in den Verbindungen 66a und 72. Diese sind im Spektrum von 73 verschwunden.

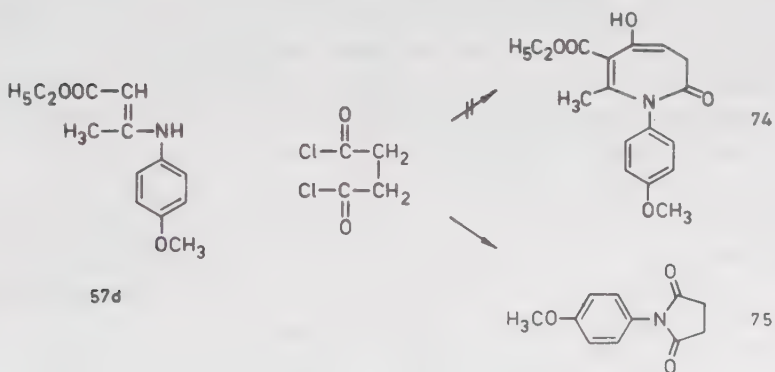
Um die Reaktivität der Pyridone zu erhöhen, versuchte ich, die Carboxylgruppe in 72 mit Phosphorpentachlorid zum entsprechenden Säurehalogenid umzusetzen. Bei dieser Reaktion zersetzten sich jedoch die Ausgangssubstanzen, so daß keine definierten Verbindungen isoliert werden konnten.

Allgemein kann gesagt werden, daß Verbindungen vom Typ 65b sehr stabil sind, denn sie überstehen längeres Kochen in konzentrierter Salzsäure.

4.5. Reaktionen von Enaminen mit Bernsteinsäuredichlorid bzw. Bernsteinsäure oder Phthalyldichlorid bzw. Phthalsäure

Durch die Reaktionen von primären und sekundären Enaminen mit Malonylchlorid, die zu sechsgliedrigen Ringen führten, angeregt, versuchte ich nun, auch Säurechloride umzusetzen, die ein C-Atom mehr enthielten. Ich hoffte, auf diese Weise Azepinderivate des Typs 74 herstellen zu können.

Zunächst erhitze ich Bernsteinsäurechlorid mit β -(p-Methoxyphenylamino)-crotonsäureäthylester (57d) in trockenem Benzol und erhielt nach dem Aufarbeiten einen kristallinen Rückstand, den ich als N-(p-Methoxyphenyl)-succinimid (75) identifizieren konnte. Eine unabhängige Synthese aus p-Anisidin und Bernsteinsäureanhydrid führte zu der gleichen Substanz: Der Mischschmelzpunkt beider Verbindungen ergab keine Depression und die IR-Spektren waren identisch.



Analog setzte ich Phthalsäuredichlorid mit β -(p-Chlorphenylamino)-crotonsäureäthylester (57b) um und erhielt als Reaktionsprodukt N-(p-Chlorphenyl)-phthalimid, das mit dem Produkt aus der Umsetzung von Phthalsäureanhydrid und p-Chloranilin identisch war.

Ich versuchte, aus der dunkel gefärbten Mutterlauge weitere Verbindungen zu isolieren. Dies gelang mir jedoch nicht, da sich das Gemisch beim Destillieren zersetzte.

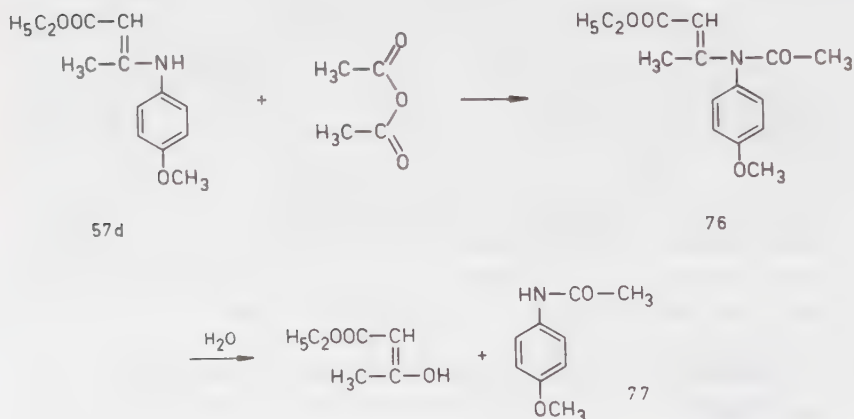
Da nach Ziegler⁸⁵⁾ Ringschlüsse zu 4-Hydroxy-2-pyridonen auch mit Malonsäure in Acetanhydrid stattfinden, setzte ich Bernsteinsäure mit dem Enamin in Acetanhydrid um und erhielt nach eintägigem Stehenlassen nach dem Aufarbeiten ein Öl, das sich nach Kristallisation als p-Methoxy-acetanilid herausstellte. In der Mutterlauge konnte Acetessigester nachgewiesen werden.

Ein weiterer Versuch ohne Bernsteinsäurezusatz erbrachte dasselbe Produkt.

Die Identität des isolierten p-Methoxy-acetanilids (77) konnte durch eine unabhängige Synthese und durch Spektren gesichert werden.

Nicht anders verlief die Umsetzung des Enamins 57b mit Phthalsäure in Acetanhydrid. Auch hier ließ sich nur das entsprechende Acetanilid, nämlich p-Clor-acetanilid, gewinnen.

Bei den Umsetzungen von 57d mit Acetanhydrid - die eingesetzte Carbonsäure spielt nachweislich keine Rolle - kann primär eine N-Acylierung angenommen werden¹⁰⁷⁾. Durch die Zugabe von Wasser beim Aufarbeiten erfolgt eine Hydrolyse des N-Acyl-Enamins 76 bzw. seines Salzes unter Bildung der entsprechenden Bruchstücke.

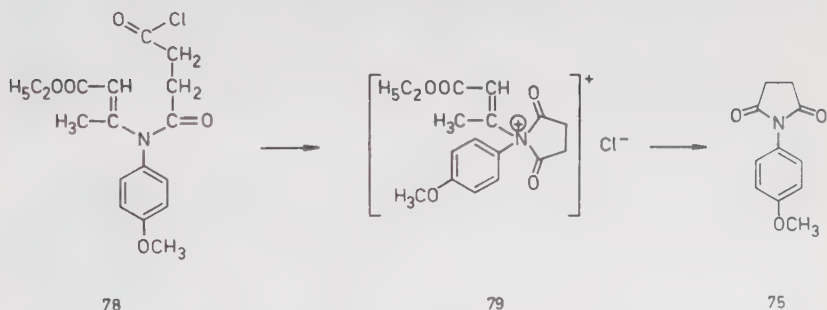


Ein vergleichendes Beispiel aus der Literatur ist die Hydrolyse von β -Amino-crotonsäureäthylester. Auch hier bildet sich in entsprechender Weise Acetessigester und Ammoniumchlorid¹⁰⁸⁾.

107) H.Henecka, Chemie der β -Dicarbonylverbindungen, Springer-Verlag 1950, S.198

108) H.Henecka, Chemie der β -Dicarbonylverbindungen, S.191

Auch die Reaktion des Enamins 57d mit Bernsteinsäuredichlorid muß über eine C-N-Spaltung verlaufen. Nach N-Acylierung zu 78 könnte ein elektrophiler Angriff der anderen Säurechloridgruppe auf das Stickstoffatom unter Bildung von 79 erfolgen. Da bei dieser Umsetzung ohne Wasserzusatz aufgearbeitet worden ist, sollte außer dem isolierten Succinimid 75 noch β -Chlor-crotonsäureäthylester entstehen. Es gelang mir jedoch nicht, diese Verbindung nachzuweisen.



Für die Reaktion des Enamins 57b mit Phthalylchlorid ist der Reaktionsverlauf analog zu formulieren, da als Endprodukt N-(p-Chlorphenyl)-phthalimid isoliert werden kann.

4.6. Kondensation der 5-Carbäthoxy-6-methyl-2-pyridone 71 a und b mit aromatischen Aldehyden

Bereits Adams¹⁰⁹⁾ zeigte am Beispiel des 1,4,6-Trimethyl-2-pyridons, daß die Reaktionsfähigkeit der 6-Methylgruppe groß genug sein kann, um Esterkondensationen durchzuführen. Außerdem berichtet er von einer Umsetzung des gleichen Pyridons mit m-Nitrobenzaldehyd in Acetanhydrid, wobei er in 1 proz. Ausbeute ein 6-Styrylderivat isolieren konnte.

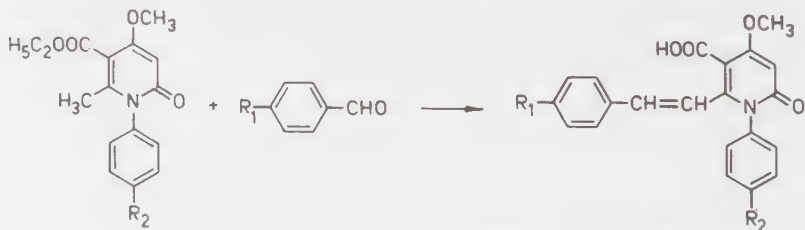
109) A.Adams, J.Amer.chem.Soc. 71, 1186(1949)

Es war zu erwarten, daß die Reaktionsfähigkeit der in 6-Stellung sitzenden Methylgruppe bei den Pyridonen 71 a,b durch die Carbäthoxylgruppe in 5-Stellung erheblich gesteigert wird.

Deshalb versuchte ich unter verschiedenen Bedingungen durch Reaktion von 71a mit Benzaldehyd ein Styrylderivat zu erhalten. Erfolgreich verlief die Kondensation mit Natriumäthylat als Katalysator. Ich erhielt nach mehrmaligem Umkristallisieren eine schwach gelbliche Substanz, die, wie auf einem Dünnschichtchromatogramm gezeigt werden konnte, einheitlich war und sich beim Erhitzen über den Schmelzpunkt hinaus unter Gasentwicklung zersetzte. Die Elementaranalysen erbrachten die Summenformel $C_{12}H_{19}NO_5$.

Nachdem das IR-Spektrum starke OH-Banden zeigte und im NMR-Spektrum das für eine Äthylgruppe charakteristische Triplet bzw. Quadruplett fehlte, lag der Schluß nahe, daß unter den Reaktionsbedingungen auch eine Verseifung der Estergruppe stattgefunden haben muß. Diese ist offensichtlich durch das bei der Reaktion des Aldehyds und der aktiven Methylgruppe des Pyridons gebildete Wasser erfolgt. Die Ausbeute an Styrylprodukt kann durch die Verwendung von zwei Äquivalenten Natriumäthylat gesteigert werden.

In gleicher Weise gelang es, durch Reaktion der Pyridone 71 a und b mit verschiedenen aromatischen Aldehyden die Verbindungen 80 a-f darzustellen.



71

80 a: $R_1 = H$

$R_2 = OCH_3$

80

b: $= H$

$= Cl$

c: $= OCH_3$

$= OCH_3$

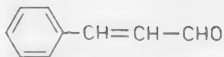
d: $= Cl$

$= OCH_3$

e: $= N(CH_3)_2$

$= Cl$

f. 71a +



Dieses Ergebnis - die gleichzeitige Verseifung der Estergruppe der Styrylpyridone - war vom pharmazeutischen Standpunkt her brauchbar, da damit die Frage der Löslichkeit beantwortet worden war. Die Substanzen können mit Hilfe ihrer Carboxylgruppe wasserlösliche Salze bilden.

Einzelheiten über die Struktur des Styrylpyridons 80b liefert das NMR-Spektrum (Abb.24).

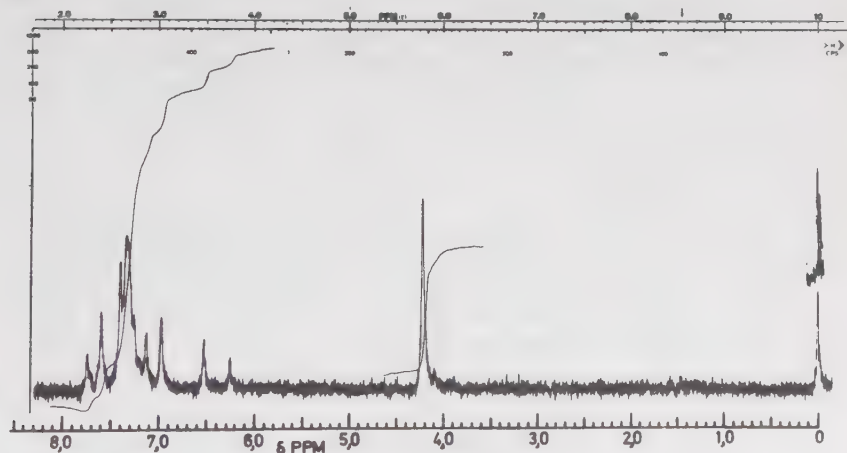
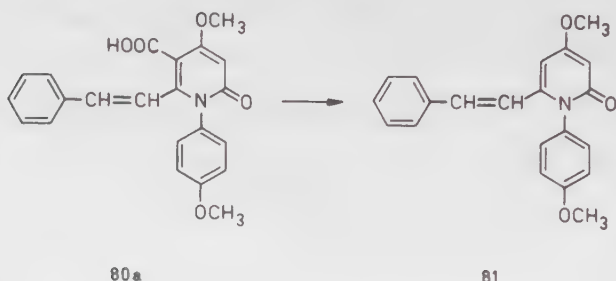


Abb.24 NMR-Spektrum des Styrylpyridons 80b in CF_3COOH

Durch ein Singulett bei $\delta = 4,2$ ppm wird die Methoxygruppe wiedergegeben. Den aromatischen Protonen ist das Signal bei $\delta = 7,3$ ppm und dem C-3 Proton das Singulett bei $\delta = 6,95$ ppm zuzuordnen. Die Styrylprotonen an den Kohlenstoffatomen 7 und 8 ergeben Signale, die in einem AB-System erscheinen. Ein Dublett erscheint bei $\delta = 6,38$ ppm, das andere wird durch das Aromatenmultipllett überdeckt. Auf Grund der Kopplungskonstanten von $J = 16$ Hz liegt trans-Geometrie vor. Bei den NMR-Spektren der anderen Styrylpyridone werden ähnliche Signallagen beobachtet.

4.7. Chemische Eigenschaften von 6-Styryl-2-pyridonen

Durch Decarboxylierung kann aus Verbindung 80a ein Pyridon dargestellt werden, das eine dem Kawa-Inhaltsstoff Yangonin analoge Struktur besitzt.



Durch Erhitzen der Verbindung 80a über ihren Schmelzpunkt entsteht eine gelbliche Substanz, die gegenüber dem Ausgangsprodukt im IR-Spektrum den Verlust der Carboxylgruppe und der OH-Valenzschwingungen anzeigt.

Das NMR-Spektrum von 81 enthält zusätzlich ein Signal bei $\delta = 6,25$ ppm für das C-5 Proton, das mit dem C-3 Proton koppelt und deshalb als Dublett erscheint. Die Kopplungskonstante beträgt 2 Hz (Abb.25).

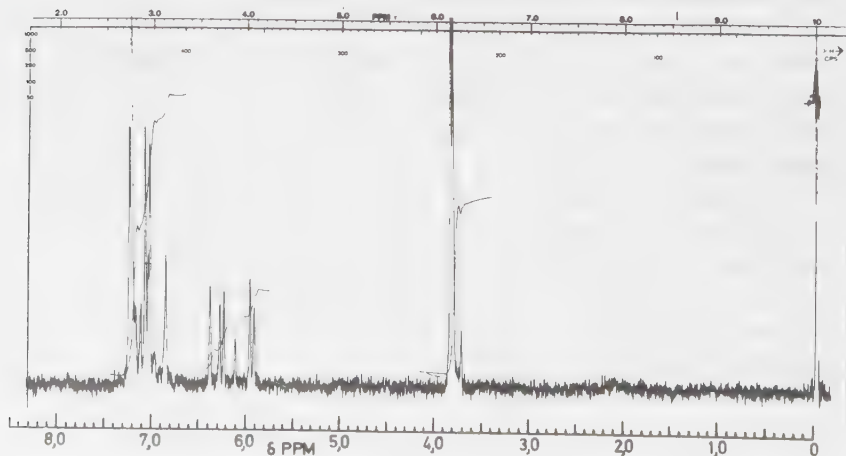
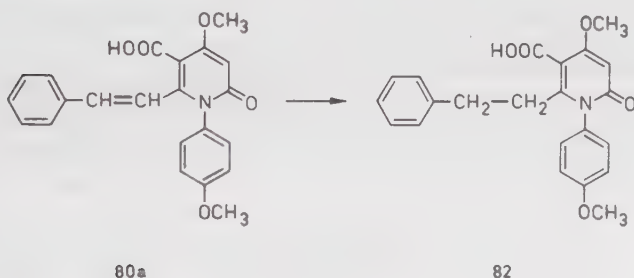


Abb.25 NMR-Spektrum der Verbindung 81 in CDCl_3

Da es meine Absicht war, Verbindungen zu synthetisieren, die auch pharmakologisch wirksam sein könnten, hydrierte ich das Styrylpyridon 80a. Bei den analogen Pyronverbindungen sind hydrierte Produkte pharmakologisch wirksamer als nicht hydrierte⁶⁾.

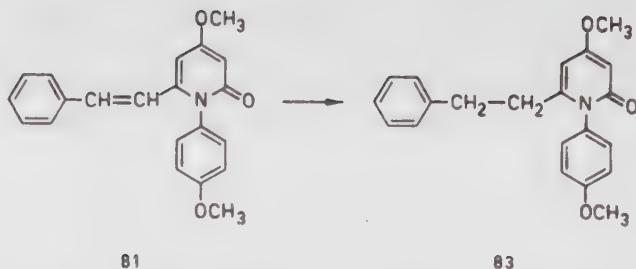
Bei der Hydrierung wurde, wie ich fand, in Eisessig als Lösungsmittel und bei einer Temperatur von 70°C in Gegenwart von Palladium/Kohle von der Substanz nur ein Äquivalent Wasserstoff aufgenommen. Nach Entfernung des Lösungsmittels resultierte eine weiße Substanz, die ebenfalls beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt Gasentwicklung zeigte.



Im IR-Spektrum von 82 war die im Spektrum von 80a auftretende, mittelstarke Bande bei 1580/cm verschwunden.

Die wichtigsten Aussagen über die Struktur von 82 sind mit dem NMR-Spektrum zu machen (Abb.26). Bei $\delta = 2,95$ ppm tritt ein Multiplett auf, dessen Intensität für vier Protonen spricht. Die Signale der olefinischen Protonen der Styrylgruppe sind hier verschwunden, man beobachtet nur noch ein 7-Protonen-Aromatensignal bei $\delta = 7,2$ ppm, dem eine breite Bande bei $\delta = 6,9$ ppm für drei Protonen vorgelagert ist. Es handelt sich hier um das C-3 Proton und um die beiden α -ständigen Phenylprotonen des ehemaligen Styrylrestes. Somit ist erwiesen, daß der Styrylsubstituent zur Phenyl-äthylseitenkette hydriert wurde.

Auch das decarboxylierte Produkt 81 nimmt bei der Hydrierung in Dioxan bei 70°C in Gegenwart von Palladium/Kohle nur ein Äquivalent Wasserstoff auf.



Wie durch das NMR-Spektrum von 83 gezeigt werden kann, wurde auch hier nur die ‚exocyclische‘ Doppelbindung abgesättigt. Es ist also unter den beschriebenen Bedingungen nicht möglich, den Pyridonring teilweise zu hydrieren, was für die Stabilität dieses Ringsystems spricht.

Die Verminderung der Anzahl konjugierter Doppelbindungen ergibt sich auch aus dem UV-Spektrum. Während das Styrylpyridon 81 ein Maximum bei 335 nm besitzt, liegt beim Hydrierungsprodukt 83 das Maximum bei 283 nm.

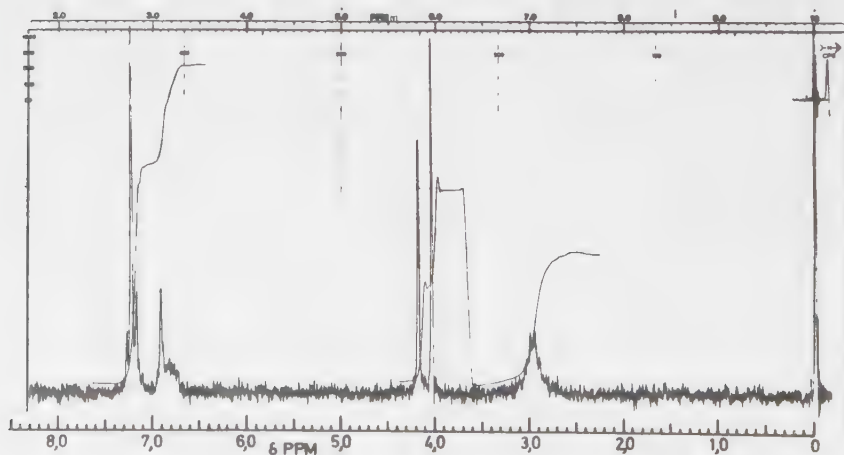


Abb.26 NMR-Spektrum der Verbindung 82 in CF_3COOH

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über die Darstellung pharmazeutisch interessanter 6-Styryl-2-pyron- bzw. 6-Styryl-2-pyridon-Derivate aus gut zugänglichen Ausgangsprodukten berichtet.

Es gelang, aus Dehydracetsäure ein 6-Diphenyläthethyl-2-pyron sowie das entsprechende Hydrierungsprodukt herzustellen.

3-Benzyl-5-carbäthoxy-triacetsäurelacton konnte ich mit aromatischen Aldehyden zu entsprechenden 6-Styrylderivaten umsetzen; die Hydrierung dieser Produkte ergab 6-Phenyläthethyl-2-pyron-Abkömmlinge.

Zur Darstellung von 6-Styryl-2-pyridonen wurden β -Phenylamino-crotonsäureester mit Malonylchlorid zu 4-Hydroxy-2-pyridonen cyclisiert, deren chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften untersucht wurden. Nach Umwandlung der N-Aryl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-6-methyl-2-pyridone in die entsprechenden Methoxy-Derivate konnten diese Verbindungen mit aromatischen Aldehyden in die gewünschten Styrylderivate überführt werden. Durch katalytische Hydrierung entstanden 6-Phenyläthethyl-2-pyridone.

Enamin-Ketimin-Tautomeriegleichgewichte wurden bei den als Ausgangssubstanzen benutzten β -Phenylamino-crotonsäureestern mit Hilfe von NMR-Spektren untersucht.

Umsetzungen dieser Enamine mit Bernsteinsäuredichlorid bzw. Phthalylchlorid führten zu Succinimid- bzw. Phthalimid-Derivaten.

Die für die dargestellten Verbindungen vorgeschlagenen Formulierungen wurden mit Hilfe von UV-, IR- und vor allem mit NMR-Spektren bewiesen.

Praktischer Teil

INHALT

Praktischer Teil

	Seite
1. Allgemeine Angaben	73
2. Darstellung von Ausgangsverbindungen	74
3. Beschreibung der Versuche	
3-Acetyl-4-hydroxy-6-(β,β -diphenyl- β -hydroxy-äthyl)-2-pyron (14)	75
3-Acetyl-4-hydroxy-6-(β,β -diphenyl-äthenyl)-2-pyron (15)	75
3-Acetyl-4-hydroxy-6-(β,β -diphenyl-äthyl)-2-pyron (16)	76
3,3'-Bis-triacetsäurelacton-methin (37)	76
3-Formyl-triacetsäurelacton (39)	77
3-Methyl-9-(4'-hydroxy-6'-methyl-2'H-pyran(2')on-3'-yl)-indeno(2,1-c)-1H-pyran(1)on (41)	77
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 3-Benzyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-6-styryl-2-pyronen (49)	78
3-Benzyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-6-(β -phenyläthyl)-2-pyron (50)	79
3-Nitro-dihydrokawain (52)	80
3,3'-Methylen-1,1',6,6'-tetramethyl-4,4'-dihydroxy-2-pyridon (69)	80
Darstellung von N-Aryl(Alkyl)-4-hydroxy-5-carbäthoxy-6-methyl-2-pyridonen (66)	81
Benzoylderivat von N-(p-Methoxyphenyl)-4-hydroxy-5-carbäthoxy-6-methyl-2-pyridon (70)	82
Darstellung von N-Aryl-4-methoxy-5-carbäthoxy-6-methyl-2-pyridon (71)	82
N-(p-Chlorphenyl)-4-hydroxy-5-carboxy-6-methyl-2-pyridon (72)	83
N-(p-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-methyl-2-pyridon (73)	84
N-(p-Methoxyphenyl)-succinimid (75) und N-(p-Chlorphenyl)-phthalimid	84

	Seite
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 4-Methoxy- 5-carboxy-6-styryl-2-pyridon-Derivaten (80)	84
N-(p-Methoxyphenyl)-4-methoxy-6-styryl- 2-pyridon (81)	86
N-(p-Methoxyphenyl)-4-methoxy-6-phenyläthyl- 2-pyridon-Derivate (82,83)	86

Allgemeine Angaben

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Totoli-Gerät der Fa. Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit einem Zeiss-Photometer M 4 Q II in den angegebenen Lösungsmitteln.

Die IR-Spektren wurden mit den Perkin-Elmer Spektralphotometern 221 und 237 aufgenommen. Alle IR-Spektren wurden in Kaliumbromid gemessen.

NMR-Spektren wurden in den jeweils angegebenen Lösungsmitteln aufgenommen, wobei Tetramethylsilan als innerer Standard verwendet wurde. Das Aufnahmegerät war ein Varian A 60.

Die Aufnahme von Massenspektren erfolgte mit einem Varian M 66-Gerät. Die Substanzen wurden in einer T04-Ionenquelle verdampft; die Ionisationsspannung betrug 70 eV.

Molekulargewichte wurden mit einem Mechrolab Vapor Pressure-Osmometer in den angegebenen Lösungsmitteln bestimmt.

Die Ausbeutenberechnungen beziehen sich auf einmal umkristalisierte und getrocknete Produkte.

Zu dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurde Kieselgel GF₂₅₄ der Fa. Merck verwendet; als Fließmittel diente folgendes Gemisch: Toluol:Äthylacetat:Eisessig = 10:3:1.

Herrn Dr. K. Rehse, Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin, danke ich für seine Mithilfe bei der Interpretation der NMR-Spektren.

Herrn Dr. Förster, Organisch-Chemisches Institut der Freien Universität Berlin, danke ich für die Aufnahme der Massenspektren.

Darstellung von Ausgangsverbindungen

Dehydracetsäure (2)

wurde nach der von Arnöt und Mitarbeitern¹⁵⁾ beschriebenen Methode dargestellt.

Triacetsäurelacton (10)

wurde durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Dehydracetsäure hergestellt¹⁵⁾.

4-Methoxy-6-methyl-2-pyron (29)

wurde durch Methylierung von Triacetsäurelacton mit Dimethylsulfat nach der Vorschrift von Bu'Lock und Smith⁸⁾ hergestellt.

2-Methoxy-6-methyl-4-pyron (30)

Diese Verbindung entsteht durch Einwirkung von Diazomethan auf Triacetsäurelacton nach der Vorschrift von Bu'Lock und Smith⁸⁾.

3-Benzyl-5-carbäthoxy-triacetsäurelacton (48)

wurde durch Umsetzung von Acetessigester mit Benzylmalonylchlorid nach der von Boltze⁷⁷⁾ beschriebenen Methode hergestellt.

β -Arylamino-crotonsäureester (57a-g, 58, 59)

wurden nach im Houben-Weyl aufgeführten Methoden⁸⁷⁾ hergestellt entweder durch Auflösen des Amins in der β -Dicarboxylverbindung und Zusatz einer geringen Menge Salzsäure oder durch azeotropes Entfernen des bei der Reaktion von Amin und β -Dicarboxylverbindung entstehenden Wassers.

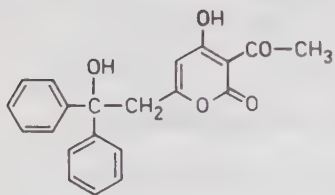
N-Aryl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-6-methyl-2-pyridon (65)

Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift von Ziegler und Mitarbeitern⁸⁵⁾.

N-Methyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyridon (68)

Die Vorschrift zur Darstellung dieser Verbindung aus Triacetsäurelacton und Methylamin wurde von Arnöt und Mitarbeitern veröffentlicht¹⁵⁾.

3-Acetyl-4-hydroxy-6-(β,β-diphenyl-β-hydroxy-äthyl)-2-pyron



14

Farblose Nadeln

Schmp. 175°

C₂₁H₁₈O₅ (350,35)

UV_{max} = 312 nm (Methanol)

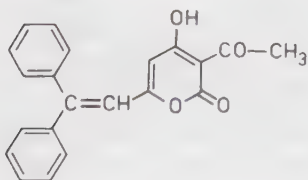
Ber.: 72,00% C Gef.: 72,26% C

5,18% H 5,20% H

Mol.-Gew. gef. 337 (Aceton)

In einen Dreihalskolben, der von einem Dewargefäß umgeben ist, werden unter Rühren in 250 ml Ammoniak 6,3 g Natriumamid eingetragen. Anschließend gibt man portionsweise 9,1 g Dehydracetsäure hinzu. Nachdem sich die Dehydracetsäure unter Gelbfärbung gleichmäßig verteilt hat, werden dem Gemisch 10 g Benzophenon zugesetzt. Nach vierstündigem Rühren, wobei die Lösung eine rote Farbe angenommen hat, neutralisiert man mit ca. 20 g Ammoniumchlorid und läßt das Lösungsmittel bei Raumtemperatur verdunsten. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und mit Äthylacetat geschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird unter Verwendung von Aktivkohle aus Butanol umkristallisiert. Ausbeute 7,5 g = 39% d.Th.

3-Acetyl-4-hydroxy-6-(β,β-diphenyl-äthenyl)-2-pyron



15

Gelbe, filzige Nadeln

Schmp. 134°

C₂₁H₁₆O₄ (332,34)

UV_{max} = 370 nm (Methanol)

Ber.: 75,90% C Gef.: 76,15% C

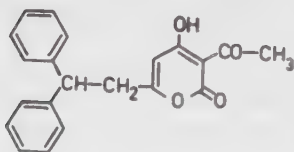
4,85% C 4,83% H

Mol.-Gew. gef. 323 (Chloroform)

Die Verbindung wurde aus 14 durch Kochen in Toluol am Wasserabscheider in Gegenwart einer geringen Menge p-Toluolsulfonsäure dargestellt. Nach Beendigung der Wasserabscheidung

wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der gelbe Rückstand aus Butanol und Ligroin umkristallisiert. Ausbeute 85% d.Th.

3-Acetyl-4-hydroxy-6-(β,β -diphenyl-äthyl)-2-pyron



16

Farblose Kristalle

Schmp. 137°

$C_{21}H_{18}O_4$ (334,36)

$UV_{max} = 311 \text{ nm}$ (Methanol)

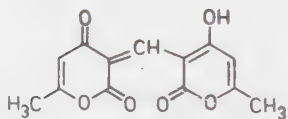
Ber.: 74,43% C Gef.: 75,21% C

5,42% H

5,60% H

Die Verbindung entsteht durch Hydrierung von 15 in Dioxan bei 65° mit Palladium/Kohle. Es wird ein Äquivalent Wasserstoff verbraucht. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird aus Äthanol umkristallisiert.

3,3'-Bis-triacetsäurelacton-methin



37

Orangerote Nadeln

Schmp. 204°

$UV_{max} = 396,383,280$ (Methanol)

$C_{13}H_{10}O_6$ (262,18)

Ber.: 59,50% C Gef.: 59,23% C

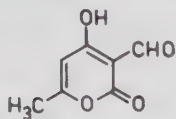
3,82% H

3,88% H

Mol.-Gew. gef. 261 (Chloroform)

1,7 g Triacetsäurelacton werden in 2,8 g Acetanhydrid mit 2 g Orthoameisensäureäthylester 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 45% d.Th.

3-Formyl-triacetsäurelacton



39

Gelbe Nadeln

Schmp. 106°

$C_7H_6O_4$ (154,12)

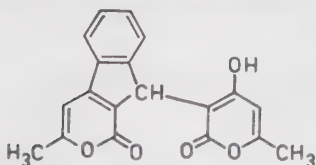
Ber.: 54,55% C Gef.: 54,62% C

3,92% H

4,17% H

1 g Triacetsäurelacton wird mit 2 g Dimethylformamidmethylacetal auf dem Wasserbad erwärmt. Man erhält eine dunkelrote Lösung. Nach Verdünnen mit Wasser und Ansäuern mit verdünnter Salzsäure wird ausgeäthert, die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Benzin (Sdp. $50-70^{\circ}$) umkristallisiert. Ausbeute 38% d.Th.

3-Methyl-9-(4'-hydroxy-6'-methyl-2'H-pyran(2')on-3'-yl)-indeno(2,1-c)-1H-pyran(1)on



41

Farblose Nadeln

Schmp. 262° (zers.)

$C_{19}H_{14}O_5$ (322,30)

Ber.: 70,80% C Gef.: 70,99% C

4,38% C

4,40% H

Mol.-Gew. gef. 320 (Chloroform)

0,01 Mol Triacetsäurelacton und 0,005 Mol Benzaldehyd werden in 30 ml Acetanhydrid-Eisessig-Gemisch (1:1) 4 Stunden gekocht. Anschließend gießt man in 200 ml Wasser und kristallisiert das ausgefallene Produkt aus Äthanol um. Ausbeute 37% d.Th.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 3-Benzyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-6-styryl-2-pyron-Derivaten

Methode I (nach Schulte et al.⁷⁹): 0,005 Mol 3-Benzyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-6-methyl-2-pyron (48) und 0,005 Mol aromatischer Aldehyd werden auf dem Wasserbad geschmolzen. Anschließend gibt man 2 Tropfen Piperidin hinzu und erhitzt solange auf dem siedenden Wasserbad, bis das Gemisch kristallin geworden ist. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand in Äthylacetat gelöst, mit einer Natriumbisulfitlösung geschüttelt und mit Wasser nachgewaschen. Die Äthylacetatlösung wird über Natriumsulfat getrocknet, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

Methode II: Äquivalente Mengen 3-Benzyl-5-carbäthoxytriacet säurelacton und aromatischer Aldehyd werden in der zehnfachen Menge Pyridin gelöst, mit 2 Tropfen Piperidin versetzt und 5 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man auf Eis/Salzsäure. Es scheidet sich ein gefärbtes Öl ab, das nach einiger Zeit kristallin wird. Die Umkristallisation erfolgt aus Äthanol.

Methode III: Äquivalente Mengen 3-Benzyl-5-carbäthoxy-triacet säurelacton und aromatischer Aldehyd werden in Benzol in Gegenwart von wenig Piperidin am Wasserabscheider gekocht, bis die Wasserabscheidung beendet ist. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird aus Äthanol umkristallisiert.

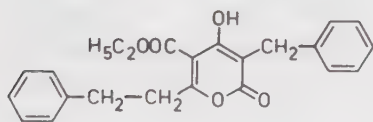
Substanz	Methode	Analysen (%)			
Summenformel	Eigenschaften	Ber.:			
Mol.-Gew.	UV _{max} (Methanol)	Gef.:	C	H	Cl N
	Ausbeute				
49a	I, II, III		73,40	5,32	
C ₂₃ H ₂₀ O ₅	Gelbe Nadeln		72,82	5,56	
376,39	Schmp. 165°				
	314,264,240 nm				
	30%, 45%, 50% d.Th.				

49b	I	67,25% C	4,66% H	8,63% Cl
$C_{23}H_{19}ClO_5$	Gelbe Nadeln	67,24% C	4,96% H	8,83% Cl
410,86	Schmp. 181°			
	377,318,266,243 nm			
	25% d.Th.			

49c	II	71,59% C	5,96% H	3,34% N
$C_{25}H_{25}NO_5$	Rotviolette Krist.	71,49% C	6,20% H	3,54% N
419,45	Schmp. 214°	Mol.-Gew. gef. 403	(Chloroform)	
	465,238 nm			
	45% d.Th.			

49d	I	74,62% C	5,47% H	
$C_{25}H_{22}O_5$	Orangerote Krist.	74,16% C	5,77% H	
402,42	Schmp. 172°			
	395,281,248 nm			
	30% d.Th.			

3-Benzyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-6-(β -phenyläthyl)-2-pyron



50

Farblose Kristalle

Schmp. 73°

$C_{23}H_{22}O_5$ (378,40)

$UV_{max} = 300,265$ nm (Methanol)

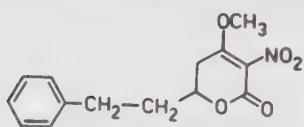
Ber.: 73,00% C Gef.: 72,78% C

5,86% H

6,19% H

Die Verbindung entsteht durch Hydrierung in Dioxan bei $65^{\circ}C$ und Palladium/Kohle als Katalysator aus 49a. Die nach Entfernung des Lösungsmittels zurückbleibende Substanz wird aus Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 80% d.Th.

3-Nitro-dihydrokawain



52

Schwach gelbliche Kristalle

Schmp. 160° (zers.)

C₁₄H₁₅NO₅ (277,27)

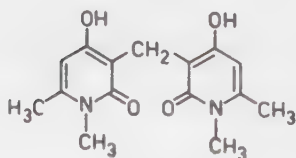
Ber.: 60,64% C Gef.: 59,98% C

5,45% H 5,30% H

5,05% N 5,01% N

15 g Dihydrokawain werden in 100 ml Chloroform gelöst. Man läßt anschließend ohne Kühlung 15 ml 80 proz. Salpetersäure zutropfen. Nach 1 Stunde wird das Lösungsmittel entfernt und das zurückbleibende Öl durch geringen Wasserzusatz zur Kristallisation gebracht. Das Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 40% d.Th.

3,3'-Methylen-1,1',6,6'-tetramethyl-4,4'-dihydroxypyridon(2)



69

Farblose Kristalle

Schmp. 286°

C₁₅H₁₈N₂O₇ (290,30)

Ber.: 62,04% C Gef.: 62,22% C

6,25% H 5,78% H

9,65% N 9,92% N

Mol.-Gew. gef. 278 (Chloroform)

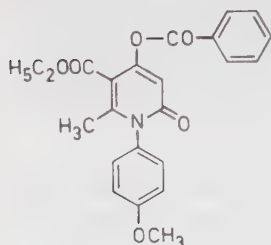
1,5 g 1,6-Dimethyl-4-hydroxy-2-pyridon läßt man mit 10 ml Formalinlösung in 100 ml Methanol 2 Tage lang stehen. Das ausgeschiedene Produkt wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 61% d.Th.

Darstellung von N-Aryl(Alkyl)-4-hydroxy-5-carbäthoxy-
6-methyl-2-pyridonen (66)

Die Darstellung für diese Verbindungen erfolgte nach der von Ziegler et al.⁸⁵⁾ angegebenen Vorschrift aus den entsprechenden Enaminen und Malonylchlorid bzw. Malonsäure.

Substanz	Eigenschaften	Analysen (%)			
Summenformel		Ber. C	H	Cl	N
Mol.-Gew.	Ausbeute	Gef.			
66a	Farblose Nadeln	58,53	4,58	11,52	4,55
$C_{15}H_{14}ClNO_4$	Schmp. 230°	58,42	4,72	11,19	4,53
307,71	(Äthanol)				
	95% d.Th.				
66b	Farblose Krist.	60,80	5,36	10,54	4,17
$C_{17}H_{18}ClNO_4$	Schmp. 220°	60,59	5,45	10,74	4,10
335,76	(Äthanol)				
	35% d.Th.				
66c	Farblose Krist.	64,47	7,58		5,02
$C_{15}H_{21}NO_4$	Schmp. 181°	64,15	7,74		5,07
279,33	(Äthanol/Wasser)				
	53% d.Th.				
66d	Farblose Krist.	66,85	5,96		4,88
$C_{16}H_{17}NO_4$	Schmp. 148°	66,40	5,97		4,80
287,30	(Äthanol)				
	47% d.Th.				

Benzoylderivat von N-(p-Methoxyphenyl)-4-hydroxy-
5-carbäthoxy-6-methyl-2-pyridon



Farblose Nadeln

Schmp. 171°

C₂₃H₂₁NO₆ (407,41)

Ber.: 67,81% C Gef.: 67,92% C

5,19% H 5,22% H

3,44% N 3,43% N

70

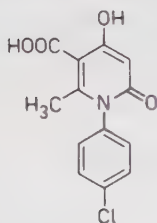
3 g Verbindung 65b werden in 50 ml Pyridin gelöst. Hierzu gibt man langsam eine Mischung von 1,5 g Benzoylchlorid in 10 ml Benzol. Nach sechsständigem Stehen gießt man das Gemisch in 300 ml Wasser. Das sich abscheidende Produkt wird isoliert und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute 41% d.Th.

Darstellung von N-Aryl-4-methoxy-5-carbäthoxy-6-methyl-
2-pyridonen (71)

0,1 Mol Verbindung 65b bzw. 66a werden mit einer äquivalenten Menge Dimethylsulfat in 600 ml Aceton in Gegenwart von 0,3 Mol Kaliumcarbonat 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man, das Filtrat wird abdestilliert und der zurückbleibende Niederschlag wird aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausbeuten 70% d.Th.

Substanz	Eigenschaften	Analysen (%)				
Summenformel	UV _{max} in	Ber.				
Mol.-Gew.	Methanol	Gef.	C	H	Cl	N
71a	Farblose Nadeln	64,42	6,04			4,42
C ₁₇ H ₁₉ NO ₅	Schmp. 166°	64,28	6,27			4,44
317,34	282 nm					
71b	Farblose Nadeln	59,73	5,01	11,02		4,35
C ₁₆ H ₁₆ ClNO ₄	Schmp. 130°	59,61	5,17	11,58		4,40
321,74	289 nm					

N-(p-Chlorphenyl)-4-hydroxy-5-carboxy-6-methyl-2-pyridon

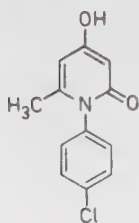


Farblose Nadeln
 Schmp. 229° (zers.)
 C₁₃H₁₀ClNO₄ (279,67)
 Ber. 55,83% C Gef. 55,86% C
 3,60% H 3,76% H
 12,68% Cl 13,73% Cl
 5,01% N 5,03% N

72

0,015 Mol Verbindung 66a werden in 25 ml Wasser gegeben und zusammen mit 7,5 g Bariumhydroxyd 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Eis/Salzsäure verrührt und nach weiteren 2 Stunden abgesaugt. Aus Äthanol kleine, farblose Nadeln. Ausbeute 88% d.Th.

N-(p-Chlorphenyl)-4-hydroxy-6-methyl-2-pyridon



73

Farblose Nadeln

Schmp. 276°

C₁₂H₁₀ClNO₂ (235,66)

Ber.: 61,16% C Gef.: 61,37% C

4,28% H 4,41% H

15,04% Cl 15,84% Cl

5,94% N 5,86% N

Die Säure 72 gibt man zur Decarboxylierung in Chinolin, kocht einige Minuten und versetzt nach dem Abkühlen mit Petroläther. Das ausgefallene Produkt wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 31% d.T.

Dieselbe Verbindung erhält man durch Erhitzen von N-(p-Chlorphenyl)-4-hydroxy-5-carb-t-butoxy-6-methyl-2-pyridon.

N-(p-Methoxyphenyl)-succinimid (75) bzw. N-(p-Chlorphenyl)-phthalimid

wurden nach der Zieglerschen Vorschrift⁸⁵⁾ durch Umsetzung äquivalenter Mengen der entsprechenden Enamine mit Bernsteinsäuredichlorid bzw. Phthalyldichlorid in trockenem Benzol gewonnen. Das nach Abkühlen der Reaktionslösung ausfallende Produkt wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

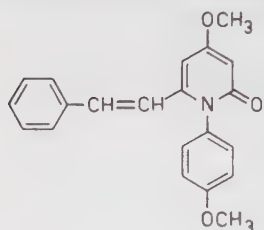
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 4-Methoxy-5-carboxy-6-styryl-2-pyridon-Derivaten

Äquivalente Mengen eines 4-Methoxy-6-methyl-2-pyridons 71 und eines aromatischen Aldehyds werden in Äthanol gelöst und zu einer Natriumäthylatlösung zugesetzt, die aus zwei Äquivalenten Natrium hergestellt wurde. Unter Rühren erhitzt man das Gemisch rückfließend 5 Stunden. Es entsteht dabei ein Niederschlag, der nach Abkühlung der Reaktions-

lösung abgesaugt und in Wasser gelöst wird. Nach Zusatz von verdünnter Salzsäure fällt das Endprodukt aus und wird aus Äthanol umkristallisiert.

Substanz	Eigenschaften	Analysen (%)			
Summenformel	UV _{max} in	Ber.			
Mol.-Gew.	Methanol	Gef.	C	H	Cl N
	Ausbeute				
80a	Schwach gelbe	69,92	5,07		3,71
$C_{22}H_{19}NO_5$	Kristalle	69,75	5,09		3,72
377,39	Schmp. 235°				
	313 nm				
	76% d.Th.				
80b	Schwach gelbe	66,04	4,22	9,29	3,67
$C_{21}H_{16}ClNO_4$	Kristalle	66,24	4,52	9,63	3,61
381,81	Schmp. 224°				
	321 nm				
	68% d.Th.				
80c	Schwach gelbe	67,81	5,19		3,44
$C_{23}H_{21}NO_6$	Kristalle	67,88	5,24		3,56
407,41	Schmp. 221°				
	55% d.Th.				
80d	Schwach gelbe	64,17	4,41	8,61	3,40
$C_{22}H_{18}ClNO_5$	Kristalle	64,09	4,43	8,62	3,36
411,83	Schmp. 241°				
	315 nm				
	53% d.Th.				
80e	Orangefarbene	65,02	4,98	8,35	6,59
$C_{23}H_{21}ClN_2O_4$	Kristalle	64,59	5,33	8,60	6,41
424,86	Schmp. 219°				
	47% d.Th.				
80f	Schwach gelbe	Die Identität von 80f konnte durch Vergleich mit den Spektren der Verbindungen 80 a-e abgeleitet werden.			
$C_{24}H_{21}NO_5$	Kristalle				
403,43	Schmp. 217°				

N-(p-Methoxyphenyl)-4-methoxy-6-styryl-2-pyridon



Gelbe Kristalle

Schmp. 176°

C₂₁H₁₉NO₃ (333,38)

UV_{max} = 335,224 (Methanol)

Ber.: 75,65% C Gef.: 75,61% C

5,75% H 5,76% H

4,20% N 4,22% N

81

Man gibt das 5-Carboxy-styrylpyridon 80a in einen Erlenmeyerkolben, taucht diesen in ein Silikonbad und erhitzt auf 235°. Die Decarboxylierung ist beendet, wenn keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Die Schmelze kristallisiert beim Abkühlen, das Produkt wird mehrfach aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 29% d.Th.

N-(p-Methoxyphenyl)-4-methoxy-6-β-phenyläthyl-2-pyridon-

Derivate 82, 83

Die Verbindungen 80a bzw. 81 werden jeweils in Eisessig bei 70° mit Palladium/Kohle hydriert. Es wird jeweils ein Äquivalent Wasserstoff aufgenommen. Nach der Hydrierung entfernt man das Lösungsmittel und kristallisiert aus den angegebenen Medien um.

Substanz	Eigenschaften	Analysen (%)		
Summenformel	UV _{max} (Methanol)	Ber.		
Mol.-Gew.	Ausbeute	Gef. C	H	N
82	Farblose Kristalle	69,64	5,58	3,69
C ₂₂ H ₂₁ NO ₅	Schmp. 228° (Äthanol)	69,53	5,77	3,86
379,40	292 nm 85% d.Th.			
83	Farblose Kristalle	75,20	6,31	4,18
C ₂₁ H ₂₁ NO ₃	Schmp. 140° (Cyclohexan)	74,96	6,47	4,13
335,38	283 nm 70% d.Th.			

Lebenslauf

Am 19. April 1938 wurde ich als Sohn des Färbermeisters Alfred Gren und seiner Ehefrau Elisabeth, geborene Kauder, in Bielitz O/S geboren.

Von 1944 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Bielitz, Leipzig und Bochum und von 1949 bis 1959 das Gymnasium in Bochum und Düsseldorf. Im Frühjahr 1959 legte ich am Leibniz-Gymnasium in Düsseldorf die Reifeprüfung ab. Nach 1 1/2 jähriger Dienstzeit bei der Bundeswehr wurde ich Praktikant in der Apotheke St. Martin in Düsseldorf, wo ich auch zum Herbsttermin 1962 die pharmazeutische Vorprüfung ablegte. Im Wintersemester 1962/63 begann ich an der Philipps-Universität in Marburg das Studium der Pharmazie, das ich im Oktober 1965 mit der pharmazeutischen Prüfung abschloß.

Seit dem 1. Dezember 1965 arbeite ich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin an der vorliegenden Dissertation.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Böhme, Dimroth, Drawert, Eiden, Hänsel, Kating, List, Mahr, Neidlein, B. Schmidt, Siegert, Stachel, v.Stosch und Walcher.

